



Фармакокинетика

Общие принципы

Фармакокинетика описывает влияние организма на лекарственное вещество. Она характеризуется четырьмя основными фазами:

- Всасывание.
- Распределение.
- Метаболизм.
- Выведение.

Одним из первых шагов при разработке нового лекарственного средства является определение его фармакокинетических свойств для того, чтобы можно было выбрать наиболее подходящую дозировку для дальнейших клинических испытаний [1, 2]. Первоначально фармакокинетические свойства устанавливались с помощью фармакологических веществ, меченых радиоизотопами. В этих исследованиях больным назначались препараты, в состав которых входили меченые соединения, а затем проводилось не химическое определение соединения, а измерение уровня радиоактивности в заборах крови, мочи и кала. Суммарная радиоактивность в крови, моче и кале позволяет представить путь выведения данного вещества из организма. Большинство психотропных веществ выводится с мочой и только небольшой процент — через кишечник.

Фармакодинамика описывает влияние лекарственного вещества на организм (как желательное, так и нежелательное воздействие). Во многом это влияние зависит от концентрации лекарственного вещества в местах действия, где осуществляются функции:

- Ферментов.
- Рецепторов.
- Вторичных мессенджеров.

Особенности достижения этой действующей концентрации связаны с фармакокинетикой. По достижении адекватной концентрации лекарственного вещества происходит распознавание и процесс связывания с определенным местом действия, в результате чего наступает активация или инактивация последнего. Такое взаимодействие приводит к серии последовательных явлений, включая изменения внутриклеточных компонентов в намеченном нейроне или группе нейронов, что в конечном счете проявляется в соответствующем клиническом действии на психическую деятельность [3-7]. Наиболее важные факторы фармакокинетики представлены в табл. 3.1.

Таблица 3.1.
Факторы фармакокинетики

Всасывание	Процесс, с помощью которого происходит перенос лекарственного вещества из места введения к месту, где определяется достигнутая концентрация (как правило, сыворотка крови и цельная кровь)
Эффект первичного метаболизма	Выведение печенью лекарственного вещества, называемого <i>first pass</i> до того, как это лекарство поступает в общий кровоток
Объем распределения (V_d)	Количество лекарства, распределяемого в целом по организму
Состояние устойчивой концентрации (K_{ss})	Уровень концентрации, при котором количество принимаемого в единицу времени лекарства равно количеству выводимого лекарства в тот же промежуток времени
Период полувыведения ($T_{1/2}$) Коэффициент	Время, необходимое для снижения наполовину уровня концентрации лекарства в плазме крови (или в цельной крови)
скорости выведения (K_e)	Количество лекарственного вещества в процентном выражении, выводимого из организма в единицу времени
Клиренс (Кл)	Объем плазмы, полностью очищаемой от препарата за единицу времени, обычно за минуту
Кинетика первого порядка	Количество лекарственного вещества, выводимого из организма в единицу времени, прямо пропорционально зависит от его концентрации в плазме крови
Кинетика нулевого порядка	Только фиксированное количество лекарственного средства выводится из организма в единицу времени независимо от его уровня концентрации

ПЕРИОД ПОЛУВЫВЕДЕНИЯ

Периодом полувыведения называется время, необходимое для очищения плазмы крови от лекарственного вещества на 50%.

От периода полувыведения также зависит время, необходимое для достижения состояния устойчивой концентрации лекарства. Время, необходимое для достижения устойчивой концентрации лекарственного вещества, как правило, равняется пяти периодам полувыведения (но не пяти интервалам между приемами лекарства). Суть в том, что за каждый период полувыведения концентрация лекарства в организме больного снижается на 50% от того уровня, который был достигнут данной дозировкой. Таким образом, за один период полувыведения в организме больного накапливается только 50% той концентрации лекарства, которой требуется достигнуть. За два периода полувыведения уровень концентрации препарата составит в сумме 75% (50% от последней дозировки плюс половина от

тех 50%, что остались с предыдущего периода). За три периода полувыведения достигнутая у больного концентрация состоит из 50% полученной концентрации за последний период, 25% — от предыдущего периода и половины от 25% полученного в начальный период. Это в сумме составляет 87,5% требуемой концентрации. По достижении 97%, что происходит в течение пяти периодов полувыведения, у больного, по сути, формируется состояние устойчивой концентрации лекарства. Таким образом, мы объяснили, чем определяется время, необходимое для получения устойчивой концентрации лекарственного препарата.

Состояние устойчивой концентрации

Состояние устойчивой концентрации (K_{ss}) предполагает, что концентрация лекарственного вещества в плазме крови будет неизменной до тех пор, пока не будет ме-

няться уровень дозировки препарата (т.е. доза и интервалы между приемами) или не изменится уровень метаболизма и/или выведения под воздействием дополнительных факторов. Уровень дозировки обычно исчисляют количеством лекарственного вещества, принимаемого за 24 ч. По достижении состояния устойчивости концентрация лекарственного вещества в различных частях тела (например, в жировой ткани, в мозговом веществе) становится равновесной. В этом случае количество вещества, выводимого из организма каждые 24 ч, равно количеству вещества, принимаемого каждые 24 ч. Это остается неизменным до тех пор, пока сложившийся режим не будет нарушен в связи с изменениями в течении болезни, в привычках самого больного и его отношении к лечению или в связи с новыми планами лечащего врача.

Другое общее правило гласит, что чем более продолжительным является период полувыведения лекарственного вещества, тем больше времени требуется от момента начала приема до обнаружения полного клинического эффекта, положительного или в виде осложнения. На рис. 3.1 представлены две различные кривые, характерные для лекарств с периодом полувыведения в 72 ч и 6 ч. В тех случаях, когда назначения принимаются однократно в течение дня, как, например, седативно-снотворные средства перед сном, интенсивность накопления в биологических тканях лекарств с такими разными периодами полувыведения будет значи-

тельно отличаться. Так, в процессе приема лекарства с периодом полувыведения в 72 ч разница между остаточной концентрацией одного приема и пиком концентрации следующего приема лекарства весьма невелика. А при 6-часовом периоде полувыведения остаточная концентрация лекарства перед следующим приемом будет низкой по сравнению с пиковой концентрацией.

От продолжительности периода полувыведения зависит время, необходимое для оценки клинической реакции, а также время полного выведения лекарства из организма. Например, флуразепам, седативно-снотворный препарат бензодиазепинового ряда, достигает состояния устойчивой концентрации спустя несколько недель после начала приема [8-10]. Таким образом, снижение функций познавательной сферы больного проявится через 2-3 недели после начала приема седативного препарата с ежедневным однократным приемом в вечернее время. И наоборот, если больная забеременела во время состояния устойчивой концентрации, то для исключения тератогенного действия лекарства потребуются аналогичное время после прекращения лечения.

КИНЕТИКА ПЕРВОГО И НУЛЕВОГО ПОРЯДКА

Кинетикой нулевого порядка называется выведение фиксированного количества препарата в



Рис. 3.1. Кривая концентрации лекарства в сыворотке крови для двух типов лекарств — с периодами полувыведения 6 ч и 72 ч

единицу времени на фоне насыщения ферментной системы, отвечающей за биотрансформацию и выведение лекарств [5, 6]. Алкоголь является классическим примером подобного процесса, когда увеличение его поступления приводит к резкому повышению концентрации в крови. Объясняется это тем, что системы, отвечающие за выведение алкоголя из организма, на определенном этапе становятся полностью задействованными и до поступления следующей дозы вещества может быть выведена только определенная, фиксированная часть от общего количества. *Кинетика первого порядка* означает, что выведение вещества из организма за единицу времени прямо пропорционально его введению. Таким образом, здесь существует линейная зависимость (1:1) между изменением дозировки препарата и его концентрацией в сыворотке крови. В отличие от этого при кинетике нулевого порядка в связи с перенасыщением системы выведения увеличение концентрации происходит более интенсивно, чем при кинетике первого порядка. Примером этому является то, что у 1/3 больных, получающих назначения в виде трициклических антидепрессантов (ТЦА), по достижении концентрации препарата в 200 нг/мл начинает проявляться кинетика нулевого порядка [11, 12]. Поэтому в связи с перенасыщением ферментной системы у таких больных кривая показателей концентрации лекарственного вещества становится в своих верхних отделах более крутой.

Некоторые лекарственные препараты и вещества даже при концентрации в крови выше обычного имеют кинетику нулевого порядка. Но большая часть психотропных препаратов проявляет нелинейную фармакокинетику (явление, занимающее место между кинетикой чисто первого порядка и кинетикой чисто нулевого порядка, когда при превышении клинически приемлемых дозировок препарата появляется тенденция непропорционального увеличения его концентрации). В основе этого феномена лежит механизм последовательной активации разных по структуре и свойствам ферментов, входящих в состав цитохром Р450 (см. разд. "Лекарственное взаимодействие"), каждый из которых управляет процессом биотрансформации лекарственных веществ при разных концентрациях препарата в крови. При низких концентрациях процесс биотрансформации регулируется теми ферментами, которые имеют высокое химическое сродство, но низкую пропускную способность. Поэтому при нарастании концентрации лекарство быстро перенасыщает эту ферментную систему и происходит резкий непропорциональный рост концентрации в связи с нарастанием дозировки до тех пор, пока не достигает уровня, при котором задействуется в процесс биотрансформации фермент с меньшим структурным сродством, но большей пропускной способностью (примером может служить кинетика флуоксетина, пароксетина, нефазодона) [13-15].

Значение фармакокинетики

Фармакокинетика определяет минимальные условия для появления и прекращения действия лекарственного препарата.

Лекарство не может проявить свое действие до достижения критической концентрации в месте действия (так называемая эффекторная зона). Тем не менее достижение критической концентрации не всегда может совпадать с развитием терапевтического действия препарата. Для мно-

гих психотропных препаратов характерно то, что лекарственное вещество вызывает целую серию различных явлений, которые требуют определенного времени для проявления ожидаемого клинического эффекта (например, антидепрессивного или антипсихотического эффекта). Знание дифференциальной фармакокинетики различных классов лекарственных препаратов помогает врачу в выборе определенного

препарата в целях более быстрого или отсроченного достижения эффекта или его окончания [8,10, 16, 17]. Например, лоразепам очень быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и поступает в общий кровоток, а оттуда уже поступает в головной мозг. В отличие от него, оксазепам, наиболее противоположный лоразепаму в этом смысле бензодиазепиновый препарат, очень медленно всасывается из желудочно-кишечного тракта. Даже после поступления в общий кровоток он очень медленно распределяется по различным тканям тела, включая головной мозг. Для оксазепама, в отличие от лоразепама, не существует формы выпуска для внутримышечного или внутривенного введения. Таким образом, лоразепам может быть препаратом выбора при скоропомощном купировании проявлений синдрома отмены (например, при алкогольном делирии), а оксазепам удобен для нормализации состояния больных, склонных к зависимости от седативно-снотворных средств, поскольку он не вызывает такой эйфории, которая характерна для других препаратов этого класса с более быстрым процессом всасывания.

Длительность действия препарата зависит от его фармакокинетических свойств. Для некоторых веществ, которые вызывают повышение *толерантности*, знания об их периоде полувыведения позволяют предвидеть время возможного наступления синдрома отмены после окончания курса лечения. Хорошим примером опять могут служить бензодиазепины, поскольку в основном они отличаются между собой по своим фармакокинетическим, а не фармакодинамическим свойствам [8, 9]. Соответственно все эти средства вызывают повышение толерантности, которая приводит к умеренным (бессонница, тревога) или выраженным (делириозное расстройство как осложнение синдрома отмены) признакам абстиненции при прекращении курса лечения. При назначении лекарств в биоэквивалентных дозировках (т.е. уравнивание дозировок препаратов с учетом разницы в их потенциях) вероятность возникновения абстинентного синдрома и его тяжесть зависят от длительности периода полувыведения конкретного препарата. Бензодиазепинам

длительного действия (например, клоназепам) благодаря замедленному клиренсу присущ как бы встроенный замедлитель, позволяющий динамично приспосабливать имеющиеся компенсаторные явления в головном мозге, в результате чего устраняются или сглаживаются проявления абстиненции. В противоположность этому применение бензодиазепинов с очень коротким периодом полувыведения (например, альпразолам) часто ведет к формированию синдрома отмены [10,18-21]. На основании этого фармакокинетического явления предлагается в конце курса терапии бензодиазепинами с коротким периодом полувыведения переводить больных, склонных к формированию зависимости, сначала на эквивалентные дозировки длительно живущих бензодиазепинов, что позволяет в дальнейшем безопасно постепенно отменить препарат. То же самое можно сказать по поводу возможного синдрома отмены селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Он формируется при применении препаратов этого класса чаще с коротким (флувоксамин, пароксетин), нежели с длительным (флуоксетин) периодом полувыведения.

Различия в периодах полувыведения лекарственных веществ определяют частоту приема препаратов, необходимую для поддержания желательного терапевтического эффекта. Опытный врач всегда выберет из препаратов одного класса тот, который по своим фармакокинетическим свойствам лучше всего подходит для достижения целей предписываемой терапии. Для быстрого получения непродолжительного терапевтического эффекта идеально подходят вещества, быстро поступающие через общий кровоток в головной мозг и затем быстро перераспределяемые в другие части тела для окончательного выведения. *Прекращение непосредственного терапевтического эффекта однократной дозировки психотропного препарата больше связано с перераспределением лекарственного вещества из головного мозга в другие части тела, содержащие жировую ткань, чем с процессом его окончательного выведения* [8, 16, 17, 22, 23]. Быстрое наступление терапевтического эффекта на относительно непродолжительное время жела-

тельно при лечении расстройств сна. В других случаях быстрота наступления терапевтического эффекта может быть менее важна, чем его продолжительность. Это относится к случаям поддерживающего и профилактического лечения для предотвращения обострений психотической и судорожной симптоматики, панических атак или приступов мании. Короткоживущие лекарственные вещества для сохранения терапевтически эффективной концентрации требуют нескольких приемов в течение дня, что может привести к отказу больного от приема лекарств и тем самым повысить вероятность возникновения обострения.

Врач должен ориентироваться на достижение концентрации препарата, при которой достигается терапевтический эффект, и стараться

избегать более высокой концентрации, связанной с возникновением побочных эффектов. Такой подход особенно важен при применении психотропных препаратов раннего поколения (например, трициклических антидепрессантов) с многообразными эффектами, каждый из которых соответствует определенному уровню концентрации [24]. Это обстоятельство является основанием для проведения лекарственного мониторинга, позволяющего использовать именно те дозировки, которые вызывают желательный эффект (например, антидепрессивный), одновременно избегая дозровок, ведущих к концентрации препарата, при которой возникают нежелательные эффекты (например, кардиотоксический эффект). Эта проблема более подробно обсуждается ниже в этой главе.

ЛЕКАРСТВЕННОЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

Знания фармакокинетического взаимодействия (т.е. воздействия одного препарата на всасывание, распределение, метаболизм и выведение другого, назначаемого одновременно с первым) очень важны для безопасного и эффективного назначения различных комбинаций лекарственных препаратов. Для большинства препаратов описано две фазы биотрансформации, предшествующие их выведению: первая фаза - процесс окисления, за которой следует вторая фаза - реакции конъюгации.

За последнее десятилетие объем информации о первой фазе значительно расширился благодаря пониманию функционирования группы ферментов цитохром P450 (cytochrome P450 — CYP). Это результат достижений молекулярной биологии, которые позволили определить и клонировать гены, ответственные за кодировку определенных CYP ферментов (табл. 3.2).

Классификация CYP ферментов предполагает группирование их в семейства и подсемей-

ства по признаку сходства химической структуры. Химическая структура всех CYP ферментов одного семейства как минимум на 40% должна быть одинаковой, а ферменты одного подсемейства должны как минимум на 60% иметь структурное сходство. Обозначение определенного фермента проводится следующим образом: первая арабская цифра означает *семейство*, *подсемейство* помечается буквой алфавита, последняя арабская цифра указывает на *ген*, ответственный за кодировку данного фермента.

В настоящее время научные исследования направлены на определение конкретных CYP ферментов, участвующих в процессе биотрансформации определенных лекарственных веществ, а также на изучение способности определенных лекарственных веществ усиливать или подавлять действие отдельных CYP ферментов (табл. 3.3). Первое достигается искусственным соединением лекарственного вещества и конкретного фермента с определением сродства и способности данного фермента вызывать биотрансформацию лекарственного вещества.

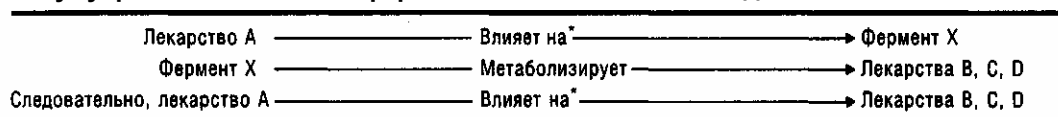
Полученный результат в сочетании со сведениями об относительном избытке конкретного

Таблица 3.2.
СУР ферменты человека, классифицированные по семействам, подсемействам и генам*

1A1	2A6	3A3/4	4A9	7	11A1	17	19	21	27
1A2	2A7	3A5	4B1		11B11				
	2B6	3A7	4F2		11B2				
	2C8		4F3						
	2C9								
	2C18								
	2C19								
	2D6								
	2E1								
	2F1								

* Обозначения: первая арабская цифра означает семейство, подсемейство помечается буквой алфавита, последняя арабская цифра указывает на ген, ответственный за кодировку данного фермента. *Воспроизводится с разрешения Preskorn S. Clinical pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors, Caddo OK: Professional Communication, 1996.*

Таблица 3.3.
Как сведения о ферментах, участвующих в метаболизме лекарственных веществ могут упростить понимание фармакокинетического взаимодействия



* Возможно подавление или усиление.

Воспроизводится с разрешения Preskorn S. Clinical pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. Caddo OK: Professional Communication, 1996.

СУР фермента позволяет определить степень участия этого фермента в процессе биотрансформации того или иного лекарственного вещества. Изучение метаболизма лекарственного вещества в дополнение к этим исследованиям *in vitro* может проводиться у людей с наследственным дефицитом тех или иных СУР ферментов. Но этот подход невозможен в отношении генетически полиморфных СУР ферментов, таких как СУР 2D6 и СУР 2C19. Дополнительное подтверждение может быть получено при одновременном назначении препарата, уже известного как ингибитор определенного СУР фермента. При этом выясняется, влияет ли такое сочетанное назначение на клиренс изучаемого препарата.

В исследованиях *in vitro* можно также изучить способность лекарственного препарата усиливать или подавлять действие конкретного СУР фермента. Для изучения потенцирующего действия обязательно используется интакт-

ная клетка, поскольку потенцирование предполагает увеличение производства СУР фермента путем повышенной трансляции соответствующего гена. В противоположность этому изучение процесса подавления может быть проведено на микросомальном препарате или клетке, в которую введена ДНК, содержащая генную кодировку определенного СУР фермента. В таких исследованиях возможный ингибитор добавляется в различных концентрациях в биологическую пробу, содержащую изучаемый СУР фермент и лекарство — субстрат для действия данного фермента. Так, для вероятного ингибитора может быть вычислен коэффициент подавления (K_i) относительно отдельных СУР ферментов и их субстратов.

K_i вероятного ингибитора в сочетании с данными о его концентрации при клинически эффективных дозировках позволяют выяснить, насколько при этих дозировках подавление СУР

ферментов будет клинически значимо. Концентрация вещества — потенциального ингибитора фермента — выводится следующим образом: ожидаемая концентрация в плазме крови при определенных клинических условиях с поправкой на коэффициент соотношения концентрации в плазме и концентрации в ткани, где происходит основная биотрансформация. Таким местом обычно является печень, хотя для некоторых лекарственных веществ интенсивный обмен с участием СУР ферментов происходит в стенке кишечника во время фазы всасывания. *Таким образом, для некоторых лекарств первый этап обмена наступает в стенке кишечника, а не в печени.*

Такое моделирование, воплощенное *in vivo*, используется для проверки фармакокинетически важного лекарственного взаимодействия. Мы можем сделать самостоятельное заключение о том, будет ли назначение дополнительного лекарственного препарата приводить к существенным изменениям в клиренсе основного препарата, если будем знать, какой СУР фермент ответствен за метаболизм основного препарата и влияет ли (потенцирует или подавляет) на действие этого фермента дополнительно назначаемое лекарство. Такой контроль *in vivo* имеет большое клиническое значение и не требует значительного времени и материальных затрат.

Существует несколько способов проведения таких контрольных исследований *in vivo*. Наиболее частым является измерение клиренса лекарственного субстрата, на который действует определенный СУР фермент до и после назначения потенциального ингибитора данного фермента. Этот субстрат может назначаться и как единичная тестовая доза, и как курс назначений, доведенный до состояния устойчивой концентрации. Последнее является более предпочтительным, так как в большей степени соответствует клиническим реалиям. Ингибитор следует назначать в соответствующих клинических дозировках и с достаточной периодичностью для достижения состояния устойчивой концентрации, поскольку степень подавления связана как с уровнем концентрации ингибитора и каждого из его метаболитов, так и с их способностью к ингибированию *in vitro*.

На основании этих сведений врач может решать вопрос о необходимости изменения дозировок принимаемого лекарственного средства при дополнительном назначении или прекращении препаратов, способных усиливать или подавлять процесс его биотрансформации. По мере проведения все большего числа исследований происходит быстрое накопление знаний в этой области. Результаты исследований представлены в отдельных главах, касающихся определенных классов лекарственных препаратов.

Так, некоторые антиконвульсанты (такие как карбамазепин, фенobarбитал) могут усиливать действие определенных Р450 ферментов, в основном СУР1А2 и 3А3/4, что усиливает метаболизм и вызывает снижение уровня концентрации антипсихотиков. Таким образом, добавление карбамазепина для предотвращения колебаний настроения у постпсихотических больных, которые находятся на поддерживающем лечении, может вызвать обострение психотической симптоматики, если не будет проведен компенсаторный подбор дозировки нейрореплетика [25, 26]. Психотропные препараты, напротив, могут ингибировать действие определенных СУР ферментов и, следовательно, повысить уровень концентрации и потенциальную токсичность сопутствующих назначений, выведение которых зависит от тех же ферментов. Например, флуоксетин и пароксетин существенно *подавляют действие СУР 2D6*, который выполняет важную роль в процессе окисления таких веществ, как ТЦА [27]. Это действие может проявиться в четырехкратном повышении уровня концентрации трициклических антидепрессантов в плазме крови и вызвать тяжелый токсический эффект, если не будет снижена дозировка ТЦА [28, 29].

ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Основные особенности фармакокинетики у женщин сводятся к следующему:

- Абсорбция — Биодоступность: • Низкая кислотность среды увеличивает всасывание слабых оснований (ТЦА, БЗД и некоторых антипсихотических средств - АП).

- Экзогенные эстрогены также могут усилить абсорбцию.
- Более медленное прохождение лекарств в тонком кишечнике пролонгирует процесс всасывания и достижения пика концентрации в крови, а также снижает его абсолютную величину.
- Объем распределения (O_b):
 - Концентрация препарата и его распределение у молодых женщин выше, чем у мужчин.
 - Процесс связывания с белками у женщин менее интенсивен, чем у мужчин.
 - Экзогенные гормональные вещества и беременность могут влиять на процесс связывания с белками.
- Процесс обмена и выведения:
 - Эстрадиол и прогестерон (используются в качестве оральных контрацептивов) снижают активность некоторых СУР ферментов (соответственно могут повышаться уровни концентрации таких антипсихотических средств, как галоперидол, клозапин и рисперидон).
- Влияние беременности:
 - Повышение уровня эндогенных гормонов во время лютеиновой фазы ослабляет перистальтику кишечника и тем самым способствует процессу всасывания.
 - Увеличение объема плазмы крови и межклеточной жидкости может вести к увеличению объема распределения и снижению уровня концентрации препаратов.
 - Увеличение минутного объема сердца и снижение уровня альбуминов и α 1-кислотных гликопротеинов может вызвать снижение уровня концентрации лекарств [30].

ВЛИЯНИЕ НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ ВОЗРАСТА И ХАРАКТЕРА ЗАБОЛЕВАНИЯ

Фармакокинетика лекарственного вещества может меняться в зависимости от возраста и заболевания больного [31-44]. Существует несколько факторов, которые могут влиять на этапы фармакокинетики у больных пожилого возраста, делая их более чувствительными к действию психотропных веществ:

- Уменьшение *внутриклеточной жидкости*.
- Снижение *процесса связывания с белками*.
- Уменьшение *массы тканей организма*.
- Увеличение *относительного веса жировой ткани*.

Сочетанное появление этих изменений повышает чувствительность к действию психотропных препаратов в пожилом возрасте. Увеличение жировой ткани повышает способность к накоплению лекарственных веществ. В результате лекарство присутствует в организме более продолжительное время.

Происходит также *увеличение свободной фракции лекарственного вещества* при любом уровне его концентрации в крови в отношении каждого введенного миллиграмма в связи со *снижением процесса связывания с белками*. Дополнительно можно отметить, что в пожилом возрасте *снижается интенсивность обмена лекарственных веществ* (что вызвано уменьшением печеночного кровотока, уменьшением массы печени, сокращением количества и активности СУР ферментов). *Снижение функции почечного выведения, связанное с возрастом*, означает большее накопление активных метаболитов и их возможное отрицательное действие. Тем не менее существует два вида возрастных изменений, которые ведут к снижению накопления лекарственных веществ в организме и их действия: уменьшение интенсивности всасывания из просвета кишечника и повышение значения pH в желудке.

В целом можно сказать, что в пожилом возрасте период, необходимый для выведения препарата из организма, значительно увеличивается для тех лекарственных веществ, у которых процессу выведения предшествует значительная биотрансформация. Таким образом, у больных старшего возраста процесс выведения лекарств происходит медленнее, чем у более молодых больных. При одних и тех же дозировках пожилые больные более восприимчивы к различным побочным эффектам, связанным с уровнем дозировки/концентрации препарата [45-59].

Подобный феномен может также появляться при заболеваниях, влияющих на физиологические механизмы различных фаз фармакокинетики.

Четыре основные фазы фармакокинетики

ВСАСЫВАНИЕ

Клинический пример: Больной, 37 лет, с шизоаффективным расстройством получал назначения *рег ос: тиоридазин* (100 мг четыре раза в день), *фенитоин* (100 мг четыре раза в день), *амитриптилин* (50 мг четыре раза в день). Клиническое состояние больного при таком режиме назначений было стабильным на протяжении четырех недель, но затем больной стал жаловаться на седацию в дневное время. Поэтому лечащий врач изменил рекомендации, назначив все три препарата в один прием перед сном. В первую же ночь после изменения режима приема у больного возникла острая остановка сердца.

Этот клинический случай демонстрирует возможность кумулятивного фармакодинамического действия — замедление внутрисердечной проводимости из-за выраженного повышения уровней концентрации в результате приема лекарственных препаратов одновременно.

Основным способом приема психотропных препаратов является пероральный. Процесс всасывания начинается в просвете *тонкого кишечника*. Лекарственное вещество затем поступает в *портальный кровоток* и доставляется в *печень*. Метаболизм лекарственных веществ СУР ферментами может происходить до поступления в *систему общего кровотока* в стенке кишечника или в печени (так называемый *первичный метаболизм*). Большинство психотропных препаратов отличается выраженными липофильными свойствами, поэтому они легко преодолевают *гематоэнцефалический барьер* и поступают в центральную нервную систему [16,17]. Дополнительно в связи с этой высокой липофильностью для них характерны следующие общие свойства:

- Быстрое всасывание.
- Полное всасывание.
- Быстрое и обширное распределение в различных тканях.
- Интенсивный *первичный* метаболизм.
- Большой объем распределения.

Понятие биодоступности относится к той части лекарственного вещества, которая абсорбировалась из места введения.

Эталонным для выяснения биодоступности является внутривенный способ введения, поскольку при этом происходит 100%-е всасывание. На рис. 3.2 показаны три варианта динамики концентрации лекарственного вещества. Площадь под кривой на графике представляет общее количество препарата в кровотоке, доступное для поступления в место действия. Сплошная кривая демонстрирует динамику концентрации препарата при пероральном приеме; пунктирная кривая соответствует *внутримышечному* введению; точечная кривая показывает динамику концентрации при внутривенном введении. Полное всасывание одной и той же дозировки при любом из этих способов введения выражается на графике одинаковой площадью под кривыми концентрации (100%-я биодоступность).

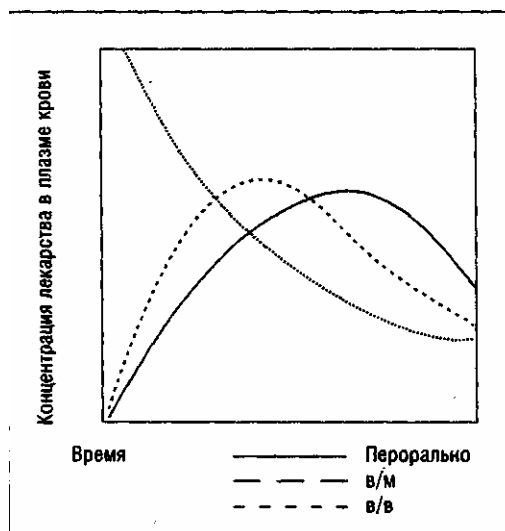


Рис. 3.2. Динамика концентрации одного и того же лекарственного препарата в плазме крови больного, назначенного однократно при различных способах введения: перорально (сплошная линия); внутримышечно (пунктирная); внутривенно (точечная)

Любое уменьшение величины этого участка, располагающегося под кривыми внутримышечного или перорального введения, по отношению к участку под кривой внутривенного введения будет означать снижение биодоступности, связанное с путем введения препарата [5]. Основными факторами, влияющими на биодоступность, ЯВЛЯЮТСЯ:

- *Физико-химические свойства* вещества.
- *Форма выпуска* лекарственного препарата.
- *Болезненное состояние*, которое может влиять на желудочно-кишечные функции или на первичный метаболизм.
- *Преципитация* лекарственного вещества в месте инъекционного введения.

Существуют и другие клинически важные параметры, связанные с динамикой концентрации однократной дозировки препарата, но не имеющие отношения к абсорбции. Они включают:

- *Пик концентрации* (K_{max}).
- *Время, необходимое для достижения пика концентрации* (T_{max}).

В общем, K_{max} обратно коррелирует с T_{max} (т.е. чем меньше необходимо времени для всасывания лекарственного вещества, тем выше будет максимальная концентрация препарата). Чем выше K_{max} и чем короче T_{max} , тем быстрее проявляется действие препарата, следующее за его введением. K_{max} и T_{max} , в целом отражают физико-химические свойства химического соединения, что может определять соответствие разрабатываемого лекарства определенным показаниям.

Замедленное всасывание из просвета кишечника и медленное проникновение в ткань головного мозга из общего кровотока более характерны для веществ с высокой полярностью. Обычно существует корреляция между этими двумя этапами (поступление вещества в общий кровоток и поступление в головной мозг). Оксазепам, наиболее полярный бензодиазепин, очень медленно абсорбируется в общий кровоток, а также и в ткань мозга [8, 9]. Подобные фармакокинетические свойства не всегда согласуются с его применением как седативно-снотворного средства. В противоположность этому

лоразепам быстро проникает как в кровоток, так и в мозговую ткань и поэтому достаточно быстро может вызвать сон [17]. Скорость проникновения в мозговую ткань обычно соответствует скорости проникновения в общий кровоток, но иногда они могут и не совпадать. Примером может служить темазепам с его необычной формой выпуска в виде желатиновой капсулы, которая не расщепляется под действием желудочного сока [8]. При такой форме выпуска всасывание происходит медленно, снижая, таким образом, выраженность седативного действия этого препарата, несмотря на то что он достаточно быстро поступает из общего кровотока в мозг. В другой форме выпуска его всасывание может происходить намного быстрее, повышая тем самым его эффективность как седативно-снотворного средства.

Быстрое всасывание не всегда желательно, поскольку осложнения могут быть связаны со значением K_{max} . Клинический пример, приведенный в начале нашего обсуждения абсорбции, показывает, как незнание этого факта привело к непоправимым последствиям. **Кардиотоксичность, связанная с электрофизиологической стабилизацией мембран, которая настолько же зависит от высокой концентрации препарата в сыворотке крови, насколько и от уровня устойчивой концентрации в ткани.** Таким образом, можно значительно повысить безопасность препарата, изменяя форму выпуска, для задержки T_{max} и снижения K_{max} . Той же цели можно достичь, назначая препарат в дробных дозировках при частом приеме. В этом случае средний уровень концентрации препарата в сыворотке крови между приемами и количество всасываемого вещества остаются неизменными, но значение пиковой концентрации будет ниже, а минимальной — выше.

Различия в биодоступности, которые могут быть связаны со скоростью всасывания, весьма значительны между разными формами выпуска одного и того же препарата. Комиссия по пищевым и лекарственным препаратам считает генерическую (непатентованную) форму препарата сопоставимой с фирменным продуктом, если она отличается не больше чем на $\pm 20\%$ по

биодоступности (например, T_{max} и K_{max}) [60]. Следовательно, теоретически между двумя генерическими формами одного препарата может быть разница до 40%. Возможно, это является объяснением того, почему у больного появляются побочные эффекты или возникает обострение болезни при назначении другой формы препарата, который в прошлом давал положительные результаты.

Способ введения лекарства

Способ введения лекарственного вещества может влиять на скорость его всасывания, а также на соотношение между исходным веществом и его различными метаболитами. Например, кривая концентрации при внутримышечном введении обычно смещена влево в связи с более быстрым всасыванием. Следовательно, T_{max} сдвинута влево (т.е. сокращено), а K_{max} становится выше, круче изгибая кривую, несмотря на то что общая величина участка, находящегося под кривой, остается неизменной.

Тем не менее подобная модель не обязательна для всех лекарств. Например, диазепам и хлордиазепоксид при значении $pH = 7,4$ становятся неустойчивыми и при внутримышечном введении кристаллизуются в тканях [8, 9, 17]. Таким образом, их биодоступность ниже при внутримышечном введении, чем при приеме *per os*. Процессу их абсорбции свойственна неустойчивость и изменчивость в зависимости от места их инъекционного введения (вблизи кровеносных сосудов, в жировой или мышечной ткани). В подобном случае их всасывание бывает неполным и медленным.

Первичный метаболизм

При пероральном приеме всасывание лекарства обычно происходит в тонком кишечнике. Затем лекарственное вещество поступает в портальный кровоток и проходит через печень. СУР ферменты в стенке кишечника и в гепатоцитах могут метаболизировать определенную часть лекарственного вещества до того, как оно поступит в общий кровоток (эффект первичного метаболизма).

Величина этого эффекта может зависеть от различных заболеваний (циррозы, хронические

гепатиты, портокавальный анастомоз, сердечная недостаточность) и фармакологически активных веществ (алкоголь, кетоназол, флуоксетин), которые влияют на уровень концентрации препарата и на соотношение изначального вещества с его активными метаболитами [57,58]. Метаболиты, образованные в результате этого первичного эффекта, выделяются с желчью в просвет тонкого кишечника. Жирорастворимые вещества повторно всасываются в печеночный кровоток и в конце концов поступают в общую систему кровообращения. Профиль фармакологической активности этих метаболитов может почти соответствовать или же существенно отличаться от профиля изначального лекарственного вещества. Так, например, процесс биотрансформации хлорпромазина в печени теоретически ведет к появлению 168 метаболитов, 70 из которых обнаруживаются в сыворотке крови или в тканях. Некоторые из них обладают свойством блокировать дофаминовые рецепторы, хотя и намного слабее. Это затрудняет возможность различать терапевтическое действие собственно изначального лекарственного вещества и его активных метаболитов.

При внутривенном или внутримышечном введении, в отличие от перорального приема, лекарственное вещество поступает непосредственно в общую систему кровообращения, не подвергаясь при этом первичному метаболизму. Поэтому для многих лекарств (например, флуфеназин) внутримышечные назначения являются более сильнодействующими, и это всегда необходимо учитывать в расчете дозировки препарата при парентеральном способе введения. При некоторых заболеваниях, таких как цирроз печени, возникает явление портокавального шунтирования, при котором лекарство также поступает непосредственно в общий кровоток, не подвергаясь первичному метаболизму, что усиливает его психотропное действие. Сочетанное назначение нескольких лекарственных средств также может влиять на процесс первичного метаболизма [61-63]. Например, алкогольная интоксикация ведет к существенному уменьшению первичного метаболизма ТЦА и соответственному двукратному повышению концентрации этих

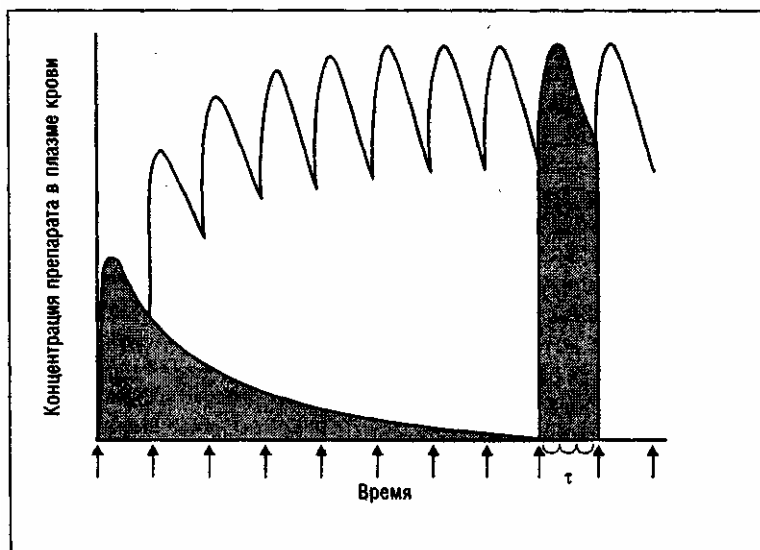
антидепрессантов в крови [64]. Этим объясняется повышенная токсичность высоких дозировок трициклических антидепрессантов на фоне приема алкоголя.

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ

Клинический пример: У 44-летнего мужчины, больного алкоголизмом, доставленного в приемный покой, наблюдались явления дезориентировки и агрессивности после двухдневного состояния абстиненции. Он жаловался на зрительные и тактильные галлюцинации. У больного определялись тахикардия, повышение артериального давления и высокая температура. Был назначен лоразепам внутривенно капельно. Первые признаки незначительной седации появились спустя 15 мин. После этого больной был переведен в стационарное отделение. При переводе в отделение в течение 30 мин был прерван прием лоразепама, и в результате возобновилась прежняя симптоматика. Он был возбужден и проявил агрессию по отношению к одной из медсестер. Больного вынуждены были фиксировать.

В приведенном случае не было учтено явление перераспределения лекарственного вещества. Это привело к осложнениям, которых можно было избежать. Лекарственное вещество, находясь в общем кровотоке, распределяется по органам пропорционально содержанию в них жиров и белков [65]. Скорость накопления вещества зависит от развитости микроциркуляторного русла в данном органе или ткани. Хотя величина накопления жирорастворимых соединений в жировой ткани и веществе головного мозга одинакова, скорость накопления намного выше в головном мозге, чем в жировой ткани.

На рис. 3.3 показана фармакокинетика при однократной и при многократных дозировках лекарства, где по оси ординат отложены значения уровня концентрации препарата в сыворотке крови, а по оси абсцисс – отрезки времени между приемом назначений. При однократном пероральном приеме концентрация лекарственного вещества, достигнув K_{max} затем относительно быстро понижается. Подобное первичное понижение концентрации связано в большей степени с процессом распределения лекарственного вещества, нежели с процессом выведения. Иными словами,



τ - время между двумя приемами препарата

Рис. 3.3. Динамика уровня концентрации препарата при однократном пероральном введении и при регулярном приеме таких же доз препарата

первоначальное падение концентрации препарата связано не с выведением вещества из организма, а отражает скорость накопления вещества органами и тканями.

Это имеет особенно важное значение при внутривенном введении первичной дозировки психотропного препарата по следующим причинам:

- Эти препараты достаточно *липофильны*.
- Имеют *большой объем распределения*.
- Их *концентрация в тканях может превышать концентрации в плазме крови в 10-100 раз*.

Окончание действия однократной дозировки препарата для большинства психотропных лекарственных веществ связано с процессом их перераспределения в организме. Примером может служить быстрое достижение седативного эффекта при внутривенном введении лоразепама, который быстро поступает из кровеносного русла в ткани головного мозга. В головной мозг поступает более значительная часть этой дозы, поскольку микроциркуляторное русло в ЦНС намного больше, чем в жировой ткани. Позже концентрация препарата в веществе мозга падает в связи с обратным поступлением лекарства из ЦНС в сыворотку крови и в дальнейшем в другие части тела. Именно это падение концентрации лежит в основе окончания непосредственного действия при однократном введении таких препаратов, как лоразепам.

Понятие "распределение лекарственного вещества" означает процесс его накопления в различных частях тела (жировой клетчатке, костной ткани, мозговом веществе, жидкости и т.д.). Различия в скорости и уровне накопления лекарственного вещества в органах и тканях зависят от числа тех из них, в которых может происходить накопление. Даже в рамках одного компонента, каким является кровь, распределение может осуществляться среди нескольких субкомпонентов:

- *Собственно плазмы.*
- *Белков плазмы крови.*
- *Клеток крови (в частности, красные кровяные тельца).*

Большинство психотропных лекарственных веществ интенсивно связывается с белками [66-69]. Связанное с белками лекарственное вещество может составлять более 90% от общего содержания препарата в сыворотке крови. Величина свободной фракции препарата, хотя и очень незначительная в абсолютном исчислении, имеет огромное клиническое значение, так как именно она и определяет окончательное содержание вещества в месте его действия. Поэтому изменение в величине связанной фракции препарата с 95% до 90% может показаться и незначительным, но в отношении изменения величины свободной фракции это выражается в двукратном увеличении концентрации той части лекарственного вещества, которая собственно и оказывает действие в точке приложения препарата. Таким образом, любое изменение соотношения свободной и связанной фракций лекарственного вещества изменяет концентрацию лекарства в месте его действия и соответственно величину его эффекта. К причинам, вызывающим функциональное уменьшение белка в плазме крови, относятся:

- *Недоедание*, например, при тяжелой анорексии.
- *Истощение*, например, при нефротическом синдроме.
- *Пожилые возраст*.
- *Сочетанное назначение лекарств*, которые могут конкурентно связываться с белками [70,71].

Относительное увеличение свободной фракции лекарственного вещества может повысить его токсичность. Большинство лабораторных исследований, используемых при традиционном лекарственном мониторинге, не позволяет различать свободную и связанную фракции лекарственного вещества и соответственно определять эти динамические изменения. Для этого требуются особые, высокоспециализированные методики.

Острые и хронические воспалительные заболевания повышают количество α_1 -кислого гликопротеина, который легко связывается с различными психотропными веществами. В этом случае происходит увеличение абсолют-

ного количества связанного лекарственного вещества. При условии неизменной свободной фракции может создаться впечатление, что в крови находится чрезмерное количество вещества, но на самом деле происходит увеличение связанной (но биологически инертной) фракции.

Абсолютная и относительная величины жировой ткани могут изменяться с возрастом или в связи с ожирением, вызванным болезненными причинами [31, 33,41,42]. Как указывалось выше, с возрастом понижается общее количество жидкости в организме и содержание белка, а процент жировой ткани повышается, что увеличивает резервуар для накопления психотропных веществ. Это объясняет, почему в пожилом возрасте психотропные препараты имеют более продолжительное действие. У больных, страдающих ожирением, также увеличивается это накопление и растягивается действие психотропных препаратов в зависимости от массы жировой ткани.

По достижении состояния устойчивой концентрации формируются определенные пропорции между концентрацией препарата в плазме крови и его концентрацией в тканях [5, 72, 73]. На этом базируются методики лекарственного мониторинга, при которых определяется концентрация препарата в крови, что позволяет подтвердить адекватность дозировки лекарственного вещества и избежать возможного токсического действия. Психотропные препараты не оказывают своего действия, находясь в кровеносном русле, но их концентрация в крови уравнивает концентрацию препарата в тканях. **Хотя концентрация препарата в тканях может в 10-100 раз превышать концентрацию в плазме крови (в зависимости от конкретного органа), измерение последней концентрации позволяет косвенно судить о первой.**

МЕТАБОЛИЗМ

Клинический пример: Больной, 62 года, на приеме у терапевта обнаруживает признаки депрессивного расстройства. В анамнезе отмечаются два инфаркта миокарда и связанная с ними сердечная недостаточность, проявления

которой хорошо корригируются приемом дигоксина. В прошлом отмечается также злоупотребление алкоголем (последние 4 года алкоголь не употребляет). Врач назначил 75 мг амитриптилина на ночь *per os*. На повторном приеме, спустя неделю, у больного обнаруживается значительное усиление депрессивной симптоматики и врач увеличивает дозировку амитриптилина до 100 мг. Состояние больного продолжает ухудшаться, и его направляют к психиатру, который госпитализирует больного. При поступлении в больницу у больного отмечается подозрительность, настороженность, раздражительность и его госпитализируют с диагнозом психотической депрессии. Дополнительно ему назначают 10 мг галоперидола перорально на ночь. Пять дней спустя больной стал жаловаться на слабость и сердцебиения и вскоре был обнаружен у себя в палате без сознания. Его немедленно перевели в кардиологическую реанимацию, где при электрокардиографии была диагностирована неполная (2:1) атриовентрикулярная блокада и периодически возникающие экстрасистолы. Лабораторный контроль общего уровня ТЦА в плазме крови показал концентрацию в 950 нг/мл. Все назначения психотропных препаратов были отменены. С падением содержания препаратов в крови устранилась кардиологическая и психотическая симптоматика.

В данном случае у больного существовало несколько факторов риска, предопределивших развитие токсического эффекта ТЦА, несмотря на относительно низкую дозировку амитриптилина. Ниже мы переходим к обсуждению этих факторов.

Процесс биотрансформации

Большинство психотропных препаратов подвергается значительной *биотрансформации с помощью процессов окисления*, ведущих к образованию полярных метаболитов, которые затем выводятся с мочой. Обязательными этапами этой биотрансформации будет один или несколько из приведенных ниже типов:

- Гидроксилирование.
- Деметилирование.

- Окисление.
- Образование сульфоксидов.

Большинство лекарственных препаратов до выведения подвергаются окислению в процессе биотрансформации (I фаза метаболизма), некоторые просто соединяются с такими частицами, как глюкуроновая кислота (II фаза метаболизма), а третьи выделяются без изменений (например, литий) [8,9,74]. II фаза метаболизма не зависит от функции печени, поскольку процесс конъюгации может происходить в большинстве органов. Таким образом, болезни печени не влияют на клиренс препаратов, которые проходят процесс глюкуронидизации. Это относится ко всем 3-гидроксибензодиазепинам (лоразепам, оксазепам, темазепам), которые при нормальной функции почек одинаково выводятся как в пожилом, так и в молодом возрасте. То же самое можно сказать и в отношении больных с выраженными нарушениями функции печени, что является основанием для применения 3-гидроксибензодиазепинов при раннем лечении алкогольного делирия. Если у таких больных и появятся признаки печеночной недостаточности, эти препараты по-прежнему будут без задержки выводиться из организма, не приводя к изменению когнитивных функций и психической активности. В противоположность этому для такого препарата, как диазепам, необходима обширная биотрансформация как обязательный элемент его выведения. Поэтому при печеночной недостаточности он может надолго задерживаться в организме [75]. Более того, метаболиты диазепама имеют сходные фармакологические свойства и, накапливаясь в организме, могут оказывать дополнительное фармакологическое действие.

Биотрансформация путем окисления ведет к образованию метаболитов, чье фармакологическое действие может быть сходным или отличаться от действия изначального соединения. В любом случае действие этих метаболитов проявляется при формировании конечного фармакологического эффекта. Так, например, действие норфлуоксетина, по сути, не отличается от флуоксетина как в плане блокирования захвата серотонина, так и в плане ингибирования некоторых CYP ферментов, но при этом

данный метаболит выводится из организма намного медленнее [27, 28, 76]. В результате при длительном приеме флуоксетина происходит значительное накопление в организме норфлуоксетина, который в конечном счете определяет клинический эффект в большей степени, чем изначальное химическое соединение.

Фармакологический профиль основного метаболита кломипрамина — дезметилкломипрамина значительно отличается от профиля изначального соединения [77]. Тогда как кломипрамин является мощным ингибитором захвата серотонина, то дезметилкломипрамин — более мощный ингибитор захвата норадреналина. И поскольку значение кломипрамина при лечении обсессивно-компульсивных расстройств (ОКР) связано с его способностью блокировать захват серотонина, а не норадреналина, то это терапевтическое действие будет зависеть от соотношения между кломипрамином и дезметилкломипрамином. Следовательно, если бы у больного процесс деметилирования кломипрамина происходил более интенсивно, то эффективность этого препарата при лечении ОКР была бы утрачена.

Другая значимая ситуация возникает, когда в результате трансформации появляется метаболит, не имеющий столь же эффективного терапевтического действия, но при этом являющийся более токсичным соединением, чем изначальный препарат. Например, если бы уровень концентрации гидроксилированного метаболита имипрамина (2-гидроксиимипрамин) был более высоким, то этот трициклический антидепрессант был бы терапевтически малоэффективным и отличался бы высокой токсичностью [78].

Индукция CYP ферментов

Алкоголь, никотин и большинство антиконвульсантов индуцируют ряд CYP ферментов [25, 79-84]. Барбитураты и карбама-зепин по тому же механизму усиливают метаболизм других лекарственных веществ, также как и собственный (так называемая **аутоиндукция**). Достигнутый за первые 3-4 дня уровень концентрации названных препаратов в крови зависит в основном от скорости их выведения за это время. Однако в процессе дальнейшего

приема препарата в результате аутоиндукции, которая сокращает период полувыведения, уровень концентрации существенно падает. Таким образом, по первичным данным мониторинга карбамазепина нельзя судить о возможной концентрации препарата по истечении нескольких недель приема, потому что его клиренс начинает возрастать в связи повышением ферментной активности (см. разд. "Альтернативные способы лечения" гл. 10).

Действие алкоголя на скорость выведения лекарств, требующих обширной биотрансформации (таких как ТЦА), имеет трехфазный характер [64]. *Однократный прием* ТЦА и алкоголя с суицидальной целью у человека непьющего приведет к блокаде первичного метаболизма ТЦА. Это ингибирование повышает биодоступность ТЦА и может в три раза повысить пик их концентрации. Поэтому прием алкоголя на фоне высоких дозировок ТЦА может привести к летальному исходу.

Регулярное употребление алкоголя в течение нескольких недель или месяцев может индуцировать СУР ферменты, что приведет к снижению уровня концентрации ТЦА. Таким образом, *привычное, или субхроническое,* потребление алкоголя может повышать активность печеночных ферментов и вызывать снижение уровня концентрации лекарственных веществ, выведение которых связано с обязательным окислением в процессе биотрансформации.

Хроническое употребление алкоголя может привести к циррозу с уменьшением содержания СУР ферментов печени и массы печени, а также к портокавальному шунтированию. И если дозировка препарата не будет изменена с учетом снижения клиренса, то это будет проявляться повышением уровня концентрации лекарственного вещества в плазме крови.

Ингибирование СУР ферментов В отличие от антиконвульсантов и алкоголя, такие лекарственные вещества, как квинидин, флекаинид, β -блокаторы, флуоксетин, пароксетин и антипсихотики, могут подавлять активность определенных СУР ферментов [27,28,76,85-98]. Флуоксетин может ингибировать метаболизм трициклических антидепрессантов, отдельных бензодиазепинов,

бупропиона, некоторых стероидных препаратов и антипсихотиков. Например, прием флуоксетина может вызвать увеличение концентрации такого ТЦА, как амитриптилин, в 2-10 раз, что делает обычные, ранее хорошо переносимые дозировки этого препарата весьма токсичными и даже угрожающими жизни [28, 29, 76].

Артериальный кровоток в печени

Обратная доставка лекарственного вещества к печени после поступления в систему общего кровотока связана с функцией левого желудочка сердца. Следовательно, лекарства, *влияющие на артериальный кровоток в печени,* могут косвенно изменять клиренс других препаратов [61, 99]. Скорость преобразования лекарственных веществ связана с их доставкой к печени, что зависит от скорости артериального кровотока. *Циметидин и β -блокаторы, такие как пропранолол, снижая артериальный кровоток,* замедляют клиренс различных лекарств, которые проходят биотрансформацию путем окисления.

Влияние болезни на функцию печени

К болезням, которые *непосредственно влияют* на целостность печени, относятся циррозы, вирусные инфекции и патология сосудов печени. *Косвенно влияют* на функцию печени такие расстройства, как патология обмена (например, вторичная азотемия, вызванная почечной недостаточностью) и болезни сердца. Уменьшение выброса левого желудочка сердца уменьшает печеночный кровоток, тогда как недостаточность правого желудочка приводит к застою в печени, снижая первичный метаболизм и затягивая процесс биотрансформации.

Следовательно, у больного с токсической концентрацией ТЦА (см. клинический пример в начале разд. "Метаболизм") чрезмерное содержание амитриптилина в плазме крови, вероятно, возникло как сочетанный результат порока сердца, пониженной функции левого желудочка и снижения артериального кровотока в печени, снижения печеночной функции в связи с возрастом или употреблением алкоголя и, наконец, снижения метаболизма амитриптилина под действием галоперидола.

ВЫВЕДЕНИЕ

Клинический пример: У 48-летней женщины, страдающей биполярным расстройством, на протяжении последних шести месяцев достигнут устойчивый терапевтический эффект при приеме суточной дозировки лития в 1200 мг. При этом уровень концентрации препарата в крови отмечался в пределах от 0,8 до 1,0 мэкв/л. В это время у нее развилось обострение ревматоидного артрита, и лечащий врач назначил ей ибупрофен по 800 мг три раза в день. Неделю спустя она была доставлена в больницу по скорой помощи с явлениями расстроенного сознания, дезориентировки и сонливости. У нее наблюдались также атаки и периодические генерализованные миоклонические судороги. Уровень лития по результатам лекарственного мониторинга достигал 4,0 мэкв/л и, несмотря на его быстрое падение (0,5 мэкв/л) после проведенного гемодиализа, неврологическое состояние продолжало ухудшаться, и спустя 5 дней она скончалась.

В этой ситуации не был учтен очень важный вопрос лекарственного взаимодействия, которое отразилось на почечном клиренсе лития. В противном случае фатального исхода можно было бы избежать [100].

Последним этапом превращения лекарства в организме является его выведение, которое для большинства психотропных препаратов осуществляется через почки. На этом этапе большинство соединений превращается в полярные метаболиты, которые в большей степени водорастворимы, чем преимущественно жирорастворимые изначальные соединения. На кривой концентрации препарата после однократного введения этот этап отражается в виде постепенного и неуклонного снижения. Крутизна этой части кривой зависит от скорости биотрансформации и выведения данного препарата. Следовательно, крутизна кривой (K_v , или кинетическая постоянная выведения) является суммарным показателем активности СУР ферментов в процессе необходимой для выведения лекарства биотрансформации и скорости гломерулярной фильтрации, при которой полярные метаболиты выводятся из крови (см. рис. 3.2).

Безусловно, *почечная недостаточность* может задерживать процесс клиренса [102,103].

Более определенно можно утверждать, что это будет проявляться в виде большого накопления полярных метаболитов в крови. В крови больного в зависимости от фармакологического профиля этих метаболитов могут накапливаться соединения менее терапевтически эффективные или более токсичные (или то и другое вместе), чем изначальные вещества. *Дегидратация* может приводить к такому же результату, поскольку она снижает скорость клубочковой фильтрации. Изменяя pH плазмы крови (например, повышая кислотность при употреблении клюквенного сока или назначая раствор соды для понижения кислотности), можно ускорить или замедлить клиренс определенных препаратов (например, амфетаминов) через почки. На способность почечных канальцев выводить лекарственные вещества могут также влиять различные сопутствующие назначения. Примерами могут служить диуретики и нестероидные противовоспалительные препараты, которые влияют на клиренс лития [100, 104].

Прогностическая проба однократной дозой препарата

Характеристики конечных участков кривой концентрации препарата после его однократного введения могут быть использованы для прогнозирования уровня устойчивой концентрации, который может быть получен при данной дозировке [101]. Эта методика обычно предполагает измерение концентрации препарата спустя 24-36 ч после введения пробной дозы. Полученное значение будет отражать индивидуальные особенности выведения лекарственного средства и, следовательно, будет конкретным показателем K_v у данного больного. Одно и то же значение K_v определяет как уровень концентрации препарата в крови спустя 24 ч после однократной дозировки, так и устойчивой концентрации препарата при курсовом его назначении, следовательно, по этой постоянной можно ориентировочно определять устойчивую концентрацию препарата при данной дозировке. В случае линейной фармакокинетической зависимости изменение дозировки вызовет пропорциональное изменение концентрации препарата в крови. Это позволяет прак-

тическому врачу рассчитать необходимую дозировку препарата для получения желаемой концентрации (см. разд. "Фармакокинетика/ Концентрация препарата в плазме крови" гл. 5). При курсовом назначении препарата концентрация нарастает до достижения состояния устойчивости. С этого момента концентрация

препарата при продолжающемся его назначении колеблется очень незначительно при условии, что сам препарат не влияет на процесс собственного метаболизма (как в случае карбамазепина, который ускоряет собственный метаболизм спустя несколько недель после начала приема).

Лекарственный мониторинг

Лекарственный мониторинг (therapeutic drug monitoring — TDM) имеет четыре основные области приложения:

- Контроль соблюдения больным *терапевтического режима*.
- Повышение *терапевтической эффективности*.
- Повышение *терапевтической безопасности*.
- Предотвращение *неправовых медицинских действий*.

Характеристики лекарственного препарата, при которых целесообразно проведение TDM, приведены в табл. 3.4.

Таблица 3.4.
Фармакодинамические и фармакокинетические характеристики лекарственных препаратов, указывающие на клиническую целесообразность лекарственного мониторинга_

Множественные механизмы действия Значительные индивидуальные различия у больных в метаболизме препарата Узкий терапевтический индекс Отставленное терапевтическое действие Предполагаемые сложности обнаружения ранних признаков токсического действия препарата

При использовании TDM можно проследить и устранить индивидуальные различия в фармакокинетике, которые могут влиять на клинические результаты [24,28, 105, 106]. Оценка клинической реакции на проводимое лечение должна лежать в основе

окончательного подбора дозировки препарата. Подобный подход предполагает, что клиницист титрует дозу лекарства с учетом динамики улучшения клинического состояния, равно как и появления нежелательных и токсических эффектов. При обсуждении в этой главе перечисляются те фармакокинетические факторы, которые могут быть связаны с различиями в клинических результатах у разных больных, принимающих одни и те же назначения.

Существует ряд факторов взаимодействия — между дозировкой препарата и его концентрацией в крови, содержанием препарата в крови и концентрацией в веществе мозга, концентрацией в месте действия и терапевтическим эффектом, — которые могут быть подразделены на три категории:

1. Фармакокинетические факторы, которые, как указывалось ранее, включают:

- Всасывание.
- Распределение.
- Метаболизм.
- Выведение.

2. Взаимоотношения между концентрациями препарата в плазме крови и месте действия, включая:

- Процент лекарственного вещества, которое находится в *связанном состоянии*, и процент вещества в *свободном состоянии*.
- Способность лекарственного вещества преодолевать *гематоэнцефалический барьер*.
- *Болезненные состояния*, которые могут влиять на проницаемость гематоэнцефаличес-

кого барьера и на местный церебральный кровоток.

3. Взаимоотношения между концентрацией вещества и его конечным эффектом в месте действия, что включает:

- *Рецепторную функцию.*
- *Содержание ферментов.*
- *Механизмы захвата.*
- *Систему обратной связи.*

ЗНАЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА

Одним из назначений TDM является предотвращение токсического эффекта. Это особенно важно в отношении лекарственных препаратов, которые отличаются узким терапевтическим индексом, обладают значительной токсичностью и существенными индивидуальными различиями в метаболизме. К таким препаратам относятся литий, трициклические антидепрессанты, бу-пропион, некоторые противосудорожные средства и низкопотенцированные антипсихотики. Лекарственный мониторинг имеет важное значение в тех случаях, когда трудно обнаружить ранние признаки токсического действия [106-108]. Например, ранние проявления делирия, вызванного токсической концентрацией ТЦА, могут восприниматься как ухудшение депрессивного состояния. При отсутствии данных TDM практический врач на основании предположения об утяжелении аффективного расстройства может в этой ситуации прибегнуть к увеличению дозировки ТЦА, что приведет к непреднамеренному увеличению токсического эффекта. **TDM обеспечивает объективные данные, которые необходимы в условиях недостатка другой надежной информации.** Например, TDM при назначении нейролептиков может обеспечить дополнительные сведения для определения оптимальной дозировки у данного пациента. В такой ситуации повторное определение уровня концентрации препарата в крови у больного позволяет оценить адекватность принимаемой дозировки. В случае обострения TDM может быть проведен для уточнения того, что явилось причиной — не-

соблюдение больным терапевтического режима или устойчивость к лекарственному средству. Окончательно этот вопрос может быть решен при повторном проведении TDM после восстановления стабильного состояния больного. Такой подход позволяет избежать неоправданного стремления увеличить дозу или перейти на назначения другого препарата, если проблема заключалась, по крайней мере частично, в несоблюдении терапевтического режима. Это также поможет избежать формирования порочного круга, когда побочное действие высоких дозировок препарата (и уровней концентрации в крови), назначаемых без необходимости, усугубляет несоблюдение больным терапевтического режима.

При некоторых обстоятельствах TDM можно использовать как вспомогательный метод для определения:

- *Адекватности* проведенного клинического испытания.
- Была ли клиническая реакция связана с действующим лекарственным веществом или являлась исключительно проявлением плацебо эффекта.
- Насколько практическая польза терапевтического действия препарата превосходит вероятность появления побочных эффектов.

Клиническая адекватность назначений может быть оценена в случае достаточной дозировки в течение достаточного периода времени. При выраженной лекарственной резистентности с помощью TDM можно подобрать адекватную дозировку препарата с учетом индивидуальных фармакокинетических особенностей. Большинство врачей относят более быстрое, чем обычно, появление признаков улучшения к вариантам плацебо реакции. Это предположение может быть в большей степени обосновано при наличии объективных свидетельств того, что концентрация препарата значительно ниже терапевтически эффективного уровня. В тех случаях, когда у больного формируется положительная клиническая реакция на фоне необычно низких дозировок препарата, наличие эффективных и безопасных уровней концентрации препарата в крови позволяет врачу су-

доть об истинности данной реакции как ответа на действие лекарства, а не плацебо эффекта. С помощью этих данных можно определять длительность лечения и решать вопрос о необходимости других методов лечения.

У больных, которые отличаются очень интенсивным уровнем метаболизма, клиническая реакция может появляться в ответ только на необычно высокие дозировки препарата, при которых тем не менее уровень концентрации в плазме остается безопасным. Подобные данные, объясняющие фармакокинетические особенности, могут умерить опасения по поводу использования высоких дозровок. С другой стороны, у некоторых больных положительная реакция, формирующаяся только при высоких дозировках, коррелирует с высоким уровнем концентрации препарата в крови. При этом значительно увеличивается риск токсического действия. В таких случаях разумнее использовать альтернативные способы лечения или, по крайней мере, более внимательно следить за состоянием больного. Примером может служить депрессивный больной, у которого уровень концентрации ТЦА в плазме крови должен быть не менее 450 нг/мл [109]. Несмотря на то что значительная часть больных хорошо переносит такие концентрации препарата (в тех случаях, когда нельзя применить другие виды антидепрессантов), желательно было бы назначить ЭКГ и электроэнцефалограмму (ЭЭГ) для объективной физиологической оценки возможной токсичности даже в том случае, когда клинические данные этого не требуют.

ВРЕМЯ ЗАБОРА КРОВИ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА

Пробы крови для TDM должны быть взяты в фазе выведения лекарственного препарата, так как уровень концентрации в этой фазе надежнее воспроизводится, чем уровни концентрации в фазе всасывания или распределения. Для определения фазы выведения необходимо знать время достижения K_{max} , а также время резкого падения концентрации в результате перераспределения. Ошибки в определении времени

забора крови (например, раньше времени достижения состояния равновесной концентрации или слишком рано после приема очередной дозы препарата) могут вводить в заблуждение при выборе дозировки.

ЧАСТОТА ЛЕКАРСТВЕННОГО МОНИТОРИНГА

Частота мониторинга зависит от фармакокинетических особенностей лекарственного средства. Многие полагают, что TDM требует достаточно частых заборов крови, что прежде всего связано с опытом применения лития. Это лекарственное средство в какой-то мере уникально тем, что уровень его концентрации определяется различными независимыми факторами. Отсюда следует, что уровень концентрации лития в плазме крови зависит не только от дозировки и состояния почечной функции, но также и от состояния межтканевой жидкости, всасывания и выведения солей.

Для большинства лекарственных средств концентрация является производным дозировки, а также индивидуального уровня метаболизма и выведения, которые относительно устойчивы. Примерами опосредованного действия других переменных являются заболевания, которые влияют на органы, важные для метаболизма или выведения (например, печень или сердце), или другой лекарственный препарат, получаемый больным и способный стимулировать или подавлять СYP ферменты, ответственные за биотрансформацию лекарственных средств.

Лекарственный мониторинг рекомендуется как стандартное исследование в тех случаях, когда препарат имеет относительно узкий терапевтический индекс и его клиренс в значительной степени зависит от индивидуальных особенностей. Для большинства лекарственных препаратов такой контроль рекомендуется проводить после того, как больной получает стабильную дозировку препарата на протяжении 5-7 периодов его полувыведения. Повторный контроль обычно проводится только по необходимости. Причинами для повторного контроля могут стать изменения в эффективности лекарственного средства или его переносимости,

а также любые обстоятельства, которые могут повлиять на клиренс препарата (например, добавление второго лекарственного средства, которое может усиливать или подавлять метаболизм первого препарата, или развитие болезненного состояния, которое может отрицательно влиять на функцию левого желудочка сердца, печени или почек).

За исключением этих ситуаций TDM не требует повторения, так как полученный показатель определяется функциями метаболизма и выведения у конкретного больного, которые являются воспроизводимым и достаточно устойчивым биологическим феноменом. Благодаря этому TDM используется для выявления нарушений больным режима приема лекарств. Необходимо подчеркнуть, что для многих лекарств подобный лабораторный анализ еще невозможен или данные об их фармакокинетических свойствах недостаточны для интерпретации уровня концентрации лекарственного средства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В этой главе был сделан обзор важнейших фармакокинетических принципов, имеющих отношение к большинству психотропных препаратов. Затем было показано различие между фармакодинамикой и фармакокинетикой. Понимание фармакокинетики лекарственного средства может способствовать безопасности и эффективности применения лекарственного препарата. Эти принципы как неотъемлемая часть планирования лечения и его контроля рассматриваются в следующих главах в связи с определенными видами лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Drayer DE. Pharmacologically active drug metabolites: therapeutic and toxic activities, plasma and urine data in man, accumulation in renal failure. Clin Pharmacokinet 1976; 1:426-443.
2. Ross EM, Gilman AG. Pharmacodynamics: mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murad F, eds. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of the-
3. rapapeutics, 7th ed. New York: Macmillan, 1985: 35-48.
4. Weisman A, Koe BK. Contributions of industrial research to basic neuropsychopharmacology: preclinical screening and discovery. In: Metzler HV, ed. Psychopharmacology: the third generation of progress. New York: Raven Press, 1987: 1649-1658.
5. Preskorn S. The future and psychopharmacology: needs and potentials. Psychiatr Ann 1990; 20 (11): 625-633.
6. Holford NHG, Sheiner LB. Understanding the dose-effect relationship: clinical application of pharmacokinetic-pharmacodynamic models. Clin Pharmacokinet 1981; 6:429-453.
7. Kenakin TP. Pharmacologic analysis of drug-receptor interaction. New York: Raven Press, 1987.
8. Meyer UA. Molecular genetics and the future of pharmacogenetics. Pharmacol Ther 1990; 46: 349-355.
9. Greenblatt DJ, Shader RJ. Clinical pharmacokinetics of the benzodiazepines. In: Smith DE, Wesson DR, eds. The benzodiazepines: current standards for medical practice. Lancaster, UK: MTP Press, 1985:43-50.
10. Bellantuono C, Reggi V, Tognoni G, Garattini S. Benzodiazepines: clinical pharmacology and therapeutic use. Drugs 1980; 19:195-219.
11. Ladewig D. Dependence liability of the benzodiazepines. Drug Alcohol Depend 1984; 13:139-149.
12. Kitanaka I, Ross RJ, Cutler NR, Zavadil AP III, Potter WZ. Altered hydroxydesipramine concentration in elderly depressed patients. Clin Pharmacol Ther 1982; 31: 51-55.
13. Nelson JC, Jatlow P. Nonlinear desipramine kinetics: prevalence and importance. Clin Pharmacol Ther 1987; 41:666-670.
14. Brosten K. Recent developments in hepatic drug oxidation. Clin Pharmacokinet 1990; 18:220-239.
15. Benfield P, Heel RC, Lewis SP. Fluoxetine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in depressive illness. Drugs 1986; 32:481-508.
16. Tasker T, Kaye C, Zussman D, et al. Paroxetine plasma levels: lack of correlation with efficacy or adverse effects. Acta Psychiatr Scand 1990; 80 (Suppl 350): 152-155.
17. Greenblatt DJ, Ehrenberg BL, Gunderman JS, et al. Pharmacokinetic and electroencephalographic study of intravenous diazepam, midazolam, and placebo. Clin Pharmacol Ther 1989; 45:356-365.

17. Hegarty JE, Dundee JW. Sequelae after the intravenous injection of three benzodiazepines—di-azepam, lorazepam and flunitrazepam. *Br Med J* 1977; 2: 1384-1385.
18. Hollister LE, Motzenbecker FP, Degan RO. Withdrawal reactions from chlórdiazepoxide ("libri-um"). *Psychopharmacology* 1961; 2:63-68.
19. Harrison M, Gusto U, Naranjo CA, Kaplan HL, Sellers EM. Diazepam tapering in detoxification of high-dose benzodiazepine abuse. *Clin Pharma-col Ther* 1984; 36: 527-532.
20. Miller LG, Greenblatt DJ, Barnhill JG, Shader RI. Chronic benzodiazepine administrations: I. Tolerance is associated with benzodiazepine receptor downregulation and decreased aminobutyric acid receptor complex binding and function. *J Phar-macol Exp Ther* 1987a; 246: 170-176.
21. Miller LG, Greenblatt DJ, Roy RB, Summer WR, Shader RI. Chronic benzodiazepine administration: II. Discontinuation syndrome is associated with upregulation of aminobutyric acid receptor complex binding and function. *J Pharmacol Exp Ther* 1987b; 246: 177-182.
22. Reidenberg MM, Levy M, Warner H, et al. Relationship between diazepam dose, plasma level, age, and central nervous system depression. *Clin Pharmacol Ther* 1978; 23: 371-374.
23. Shader RI, Greenblatt DJ, Harmatz JS, Franke K, Koch-Weser J. Absorption and disposition of chlórdiazepoxide in young and elderly male volunteers. *J Clin Pharmacol* 1977; 17: 709-718.
24. Preskorn S. Tricyclic antidepressants: whys and hows of therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry* 1989; 50 (Suppl): 34-42.
25. Pippenger CE. Clinically significant carbamazepine-drug interactions: an overview. *Epilepsia* 1987; 28: 571-576.
26. Crowley JJ, Cusack BJ, Jue SG, Koup JR, Park BK, Vestal RE. Aging and drug interactions: II. Effect of phenytoin and smoking on the oxidation of theophylline and cortisol in healthy men. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 345: 513-523.
27. Crewe HK, Lennard MS, Tucker GT, et al. The effect of paroxetine and other specific serotonin reuptake inhibitors on cytochrome P450 IID6 activity in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32:658p-659p.
28. Preskorn SH, Burke M. Somatic therapy for major depressive disorder: selection of an antidepressant. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (9): 5-18.
29. Preskorn SH, Beber JH, Paul JC, Hirschfeld R. Serious adverse effects of combining fluoxetine and tricyclic antidepressants. *Am J Psychiatry* 1990; 147 (4): 532.
30. Yonkers KA, Kando JC, Hamilton J. Gender issues in psychopharmacologic treatment. *Essent Psy-chopharmacol* 1996; 1 (1 June): 54-69.
31. Edelman JS, Leibman J. Anatomy of body water and electrolytes. *Am J Med* 1959; 27: 256-277.
32. Abernethy DR, Kertznér L. Age effects on alpha-1-acid glycoprotein concentration and imipramine plasma protein binding. *J Am Geriatr Soc* 1984; 32: 705-708.
33. Cusack B, O'Malley K, Lavan J, Noel J, Kelly JG. Protein binding and disposition of lidocaine in the elderly. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 29: 232-329.
34. Campion EW, deLabry LO, Glynn RJ. The effect of age on serum albumin in healthy males: report from the normative aging study. *J Gerontol* 1988; 43: M18-M20.
35. Bhanthumnavin K, Schuster MM. Aging and gastrointestinal function. In: Finch CE, Hayflick L, eds. *Handbook of the biology of aging*. New York: Van Nostrand Reinhold, 1977; 709-723.
36. Evans MA, Triggs EJ, Cheung M, Broe GA, Crea-sey H. Gastric emptying rate in the elderly: implications for drug therapy. *J Am Geriatr Soc* 1981; 29: 201-205.
37. Wallace SM, Verbeek RK. Plasma protein binding of drugs in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1987; 12:41-72.
38. Shock NW, Watkin DM, Yiengst BS, et al. Age differences in the water content of the body as related to basal oxygen consumption in males. *J Gerontol* 1963; 18:1-8.
39. Vestal RE, Cusack BJ. Pharmacology and ageing. In: Schneider EL, Rowe JW, eds. *Handbook of the biology of aging*, 3rd ed. San Diego: Academic Press, 1990; 349-383.
40. Bupp SJ, Preskorn SH. The effect of age on plasma levels of nortriptyline. *Ann Clin Psychiatry* 1991; 3 (1): 61-65.
41. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Shader RI. Imipramine and desipramine disposition in the elderly. *J Pharmacol Exp Ther* 1985; 232:183-188.
42. Salem SAM, Rajjayabun P, Shepherd AMM, Stevenson IH. Reduced induction of drug metabolism in the elderly. *Age Ageing* 1978; 7:68-73.
43. Schmucker DL. Aging and drug disposition: an update. *Pharmacol Rev* 1979; 30:445-456.
44. Klotz U, Avant GR, Hoyumpa A, Schenker S, Wil-kenson GR. The effects of age and liver disease on the disposition and elimination of diazepam in adult man. *J Clin Invest* 1975; 55: 347-359.

45. Berlinger WJ, Goldberg MJ, Spector R, Chiang CK, Ghoneim MM. Diphenhydramine: kinetics and psychomotor effects in elderly women. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32: 387-391.
46. Cusack B, Kelly J, O'Malley K, Noel J, Lavan J, Horgan J. Digoxin in the elderly: pharmacokinetic consequences of old age. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 772-776.
47. Castleden CM, George CF. The effect of ageing on the hepatic clearance of propranolol. *Br J Clin Pharmacol* 1979; 7: 49-54.
48. Chandler MH, Scott SR, Blouin RA. Age-associated stereoselective alterations in hexobarbital metabolism. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 436-441.
49. Christensen JH, Andreasen F, Jansen JA. Influence of age and sex on the pharmacokinetics of thio-pentone. *Br J Anaesth* 1981; 53: 1189-1195.
50. Feely J, Crooks J, Stevenson IH. The influence of age, smoking and hyperthyroidism on plasma propranolol steady state concentration. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 12: 73-78.
51. Greenblatt DJ, Divoll M, Abernethy DR, Harmatz JS, Shader RL. Antipyrine kinetics in the elderly: prediction of age-related changes in benzodia-zepine oxidizing capacity. *J Pharmacol Exp Ther* 1982; 220: 120-126.
52. Hayes MJ, Langman MJS, Short AH. Changes in drug metabolism with increasing age: 2. Phenyl-toin clearance and protein binding. *Br J Clin Pharmacol* 1975; 2: 73-79.
53. Mucklow JC, Fraser HS. The effects of age and smoking upon antipyrine metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 9: 612-614.
54. Woodhouse KW, Mutch E, Williams FM, Rawlins MD, James OFW. The effect of age on pathways of drug metabolism in human liver. *Age Ageing* 1984; 13: 328-334.
55. Woodhouse KW, Wynne HA. Age-related changes in liver size and hepatic blood flow: the influence of drug metabolism in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 287-294.
56. Wynne HA, Cope LH, Mutch E, Rawlins MD, Woodhouse KW, James OFW. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology* 1989; 9: 297-301.
57. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 278-285.
58. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW. The effect of age on creatinine clearance in man: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 1976; 31: 155-163.
59. Beers MH, Ouslander JG. Risk factors in geriatric drug prescribing: a practical guide to avoiding problems. *Drugs* 1989; 37: 105-112.
60. Schwartz LL. The debate over substitution policy. Its evolution and scientific bases. *Am J Med* 1985; 79 (Suppl 2B): 38-44.
61. Divoll M, Greenblatt DJ, Abernethy DR, Shader RL. Cimetidine impairs clearance of antipyrine and desmethyldiazepam in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1982c; 30: 684-689.
62. Vestal RE, Cusack BJ, Mercer GD, Dawson GW, Park BK. Aging and drug interactions: I. Effect of cimetidine and smoking on the oxidation of theophylline and cortisol in healthy men. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 241: 488-500.
63. Greenblatt DJ, Preskorn SH, Cotreau MM, Horst WD, Harmatz JS. Fluoxetine impairs clearance of alprazolam but not of clonazepam. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 479-486.
64. Weller R, Preskorn S. Psychotropic drugs and alcohol: pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions. *Psychosomatics* 1984; 25: 301-309.
65. Klotz U. Pathophysiological and disease-induced changes in drug distribution volume: pharmacokinetic implications. *Clin Pharmacokinet* 1976; 1: 204-218.
66. Jusko WJ, Gretch M. Plasma and tissue protein binding of drugs in pharmacokinetics. *Drug Metab Rev* 1976; 5: 43-140.
67. MacKichan JJ. Protein binding drug displacement interactions. Fact or fiction? *Clin Pharmacokinet* 1989; 16: 65-73.
68. Vallner JJ. Binding of drugs by albumin and plasma protein. *J Pharm Sci* 1977; 66: 447-465.
69. Routledge PA. The plasma protein binding of basic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 499-506.
70. Goulden KJ, Dooley JM, Camfield PR, Fraser AD. Clinical valproate toxicity induced by acetylsalicylic acid. *Neurology* 1987; 37: 1392-1394.
71. Paxton JW. Effects of aspirin on salivary and serum phenytoin kinetics in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1980; 27: 170-178.
72. Glotzbach R, Preskorn S. Brain concentrations of tricyclic antidepressants: single-dose kinetics and relationship to plasma concentration in chronically dosed rats. *Psychopharmacology* 1982; 78: 25-27.
73. Frade L, Wiesel FA, Halldin C, Sedvall G. Central D2-dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 71-76.

74. Wilkinson GR, Shand DG. Commentary: a physiological approach to hepatic clearance. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18: 377-390.
75. Bertilsson L, Henthorn TK, Sanch E, Tybring G, Sawe J, Villen T. Importance of genetic factors in the regulation of diazepam metabolism: relationship to S-mephenytoin, but not debrisoquine: a case report supporting a coregulation of certain phase I and II metabolic reaction. *Ther Drug Monit* 1988; 10: 242-244.
76. Preskorn S, Alderman J, Harris S, Chung M, Har-rison W, et al. Pharmacokinetics of desipramine coadministered with sertraline or fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 1994; 14 (2): 90-98.
77. Rudorfer MV, Potter WZ. Pharmacokinetics of antidepressants. In: Metzler HV, ed. *Psychopharmacology: the third generation of progress*. New York: Raven Press, 1987; 1353-1363.
78. Jandhyala B, Steenberg M, Perel J, et al. Effects of several tricyclic antidepressants on the hemodynamics and myocardial contractility of the anesthetized dogs. *Eur J Pharmacol* 1977; 42: 403-410.
79. Altafullah I, Talwar D, Loewenson R, Olson K, Lockman LA. Factors influencing serum levels of carbamazepine and carbamazepine-10, 11-epoxide in children. *Epilepsy Res* 1989; 4: 72-80.
80. Bourgeois BFD. Pharmacologic interactions between valproate and other drugs. *Am J Med* 1988; 84: 29-33.
81. Patel IH, Levy RH, Trager WE. Pharmacokinetics of carbamazepine-10,11-epoxide before and after autoinduction in the rhesus monkey. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 206: 607-613.
82. Jusko WJ. Smoking effects in pharmacokinetics. In: Benet LZ, Massoud N, Gambertoglio JG, eds. *Pharmacokinetic basis for drug treatment*. New York: Raven Press, 1984: 311-320.
83. Jusko WJ. Role of tobacco smoking in pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Biopharm* 1980; 6: 7-39.
84. Vestal RE, Wood AJJ. Influence of age and smoking on drug kinetics in man: studies using model compounds. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5: 309-319.
85. Balant-Gorgia AE, Balant LP, Genet C, Dayer P, Aeschlimann JM, Garonne G. Importance of oxidative polymorphism and levopromazine treatment on the steady-state blood concentration of clomipramine and its major metabolites. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31: 449-455.
86. Brosen K, Gram LF, Haghfelt T, Bertilsson L. Extensive metabolizers of debrisoquine become poor metabolizers during quinidine treatment. *Pharmacol Toxicol* 1987; 60: 312-314.
87. Fonne-Pfister R, Meyer UA. Xenobiotic and endobiotic inhibitors of cytochrome P450db1 function, the target of the debrisoquine/sparteine type polymorphism. *Biochem Pharmacol* 1988; 37: 3829-3835.
88. Gram LF, Debruyne D, Caillard V, et al. Substantial rise in sparteine metabolic ratio during haloperidol treatment. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 272-275.
89. Haefely WE, Bargetzi MJ, Follath F, Meyer UA. Potent inhibition of cytochrome P450 II D6 by flecainide in vitro and in vivo. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: 776-779.
90. Hirschowitz J, Bennet JA, Semian FP, Garber D. Thioridazine effect of desipramine plasma levels. *J Clin Psychopharmacol* 1983; 3: 376-379.
91. Leeman T, Dayer P, Meyer UA. Single-dose quinidine treatment inhibits metoprolol oxidation in extensive metabolizers. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 29: 739-741.
92. Gram LF, Overo KF. Drug interaction: inhibitory effect of neuroleptics on metabolism of tricyclic antidepressants in man. *Br Med J* 1972; 1: 463-465.
93. Otton SV, Inaba T, Kalow W. Competitive inhibition of sparteine oxidation in human liver by beta-adrenoceptor antagonists and other cardiovascular drugs. *Life Sci* 1984; 34: 73-80.
94. Siris SG, Cooper TB, Rifkin AE, Brenner R, Lieberman JA. Plasma imipramine concentration in patients receiving concomitant fluphenazine decanoate. *Am J Psychiatry* 1982; 139: 104-106.
95. Steiner E, Dumont E, Spina E, Dahlqvist R. Inhibition of desipramine 2-hydroxylation by quinidine and quinine. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 577-581.
96. Syvähähti EKG, Lindberg R, Kallio J, de Voet M. Inhibitory effects of neuroleptics on debrisoquine oxidation in man. *Br J Clin Pharmacol* 1986; 22: 89-92.
97. Vestal RE, Kornhauser DM, Hollifield JW, Shand DG. Inhibition of propranolol metabolism by chlorpromazine. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 19-24.
98. Wright JM, Stokes EF, Sweeney VP. Isoniazid-induced carbamazepine toxicity and vice versa. A double drug interaction. *N Engl J Med* 1982; 307: 1325-1327.
99. Feely J, Pereira L, Guy E, Hockings N. Factors affecting the response to inhibition of drug metabolism by cimetidine — dose response and sensitivity of elderly and induced subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 77-81.

100. Ragheb M, Ban TA, Buchanan D, Frolich JC. Interaction of indomethacin and ibuprofen with lithium in manic patients under a steady-state lithium level. *J Clin Psychiatry* 1980; 41: 11: 397-398.
101. Madakasira S, Preskorn S, Weller R, Pardo M. Single dose prediction of steady state plasma levels of amitriptyline. *J Clin Psychopharmacol* 1982; 2: 136-139.
102. Simard M, Gumbiner B, Lee A, Lewis H, Norman D. Lithium carbonate intoxication. A case report and review of the literature. *Arch Intern Med* 1989; 149: 36-46.
103. Sansome ME, Ziegler DK. Lithium toxicity: a review of neurologic complications. *Clin Neu-ropharmacol* 1985; 8: 242-248.
104. Mehta BR, Robinson BHB. Lithium toxicity induced by triamterene-hydrochlorothiazide. *Postgrad Med J* 1980; 56: 783-784.
105. Preskorn S, Mac D. The implication of concentration-response studies of tricyclic antidepressants for psychiatric research and practice. *Psychiatr Dev* 1984; 3: 201-222.
106. Preskorn SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost effectiveness. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (6): 23-33.
107. Preskorn SH, Jerkovich GS. Central nervous system toxicity of tricyclic antidepressants: phenomenology, course, risk factors, and role of therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry* 1990; 2: 223-224.
108. Preskorn SH, Fast G. Tricyclic antidepressant-induced seizures and plasma drug concentration. *J Clin Psychiatry* 1992; 53 (5): 160-162.
- Goldman DL, Katz SE, Preskorn SH. What to do about extremely high plasma levels of tricyclics. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 3: 401-402.

Показания для применения антипсихотических препаратов

Первичным показанием для применения антипсихотических средств является психотическая симптоматика при следующих расстройствах:

- Шизофрения.
- Шизофреноподобное расстройство.
- Шизоаффективное расстройство.
- Бредовое (параноидное) расстройство.
- Кратковременное психотическое расстройство.
- Аффективные расстройства с психотической симптоматикой, конгруэнтной и неконгруэнтной настроению.

- Психотическое состояние, *развившееся вследствие* основного соматического заболевания,

В первую очередь обсуждается шизофрения как наиболее часто встречающееся заболевание. Мы также рассматриваем расстройства, относимые к "шизофреническому спектру" (бредовые, шизофреноподобные, шизоаффективные), аффективные расстройства с психотическими включениями, а также различные непсихотические состояния (например, отставания в развитии), при которых использовались антипсихотические препараты (см. Приложения А, С, Е, F и G).

Шизофрения

ИСТОРИЯ СТАНОВЛЕНИЯ КОНЦЕПЦИИ

Выделение этого заболевания в современной психиатрии связывают с именами Кальбаума, описавшего кататонию; Геккера, которому принадлежит описание гебефрении; и в заключение Эмиля Крепелина, который описал раннее слабоумие (*dementia praecox*) [1-4].

Крепелин выделил состояние, которое сегодня соответствует определению шизофрении, данному в "*Диагностическом и статистическом руководстве по психическим болезням*", 4-е изд. (DSM-IV), и понятию хронической шизофрении в научно-исследовательских и диагностических критериях (Research Diagnostic Criteria — RDC). Это состояние возникает преимущественно в подростковом или юношеском

возрасте и чаще всего характеризуется прогрессирующим течением. О полном выздоровлении при этом состоянии можно говорить только в единичных случаях.

В отличие от Крепелина, подчеркивавшего прогрессивный характер течения и неблагоприятный прогноз, швейцарский психиатр Блейлер предложил более широкую концепцию шизофрении [5]. Он в большей степени акцентировал внимание на нарушениях в сфере мышления и на непоследовательности, неадекватности и дезорганизации в эмоциональной сфере. На этом основании он выделял четыре фундаментальных признака:

- Аутизм.
- Амбивалентность.
- Расстройства мышления.
- Аффективные расстройства.

Блейлер также подчеркивал явление разобщенности между мыслями, эмоциями и поведением. Он, в отличие от своих предшественников, относил галлюцинации и бред к дополнительным симптомам шизофрении.

Исторически диагностика шизофрении в Соединенных Штатах основывалась на представлениях Блейлера и на психоаналитических подходах. Частично это было связано со значительным влиянием последних в 50-х и 60-х годах. Европейская психиатрия, напротив, использовала более узкий набор диагностических критериев, сходных с представлениями Крепелина.

В рамках психоаналитической теории шизофрении представлялась как использование первичных механизмов защиты (например, отрицания) в ответ на тревогу на фоне ослабленного эго. Такие больные не в состоянии задействовать более зрелые механизмы защиты против инстинктивных стремлений и регрессируют на более простой функциональный уровень, при котором примитивный мыслительный процесс вторгается в сферу сознания. Поскольку такое состояние воспринималось как выраженное психическое снижение, то почти каждому тяжелому больному мог быть выставлен диагноз шизофрения. Если бы эта теория

была правильной, то в подобных случаях транквилизаторы должны были бы действовать как антипсихотические средства, но это не соответствует действительности. К тому же в основе структурной и клинической дифференцировки этих двух классов психотропных препаратов лежит различный механизм биохимического действия (блокада дофаминовых и серотониновых рецепторов для антипсихотических средств и модулирование комплекса ГАМК рецепторов с ионными каналами — для противотревожных препаратов). Более важно, что недостаточная эффективность транквилизаторов при этих состояниях опровергает представления о роли тревоги в патогенезе шизофрении.

В рамках *теории семейных отношений* указывается на нарушение связей между отдельными членами семьи больного шизофренией, где каждый играет свою необычную и парадоксальную роль. Таким образом, положение больного становится двойственным, когда он сталкивается с противоречивыми ожиданиями [6]. Согласно этим, изначально спорным, теориям наиболее важная роль отводится "шизофреногенной" матери с последующим влиянием на больного шизофренией его отца [7-9]. Лечение в стационарных условиях считалось решающим моментом, так как при этом больной изымался из семейной среды. В отличие от классической психодинамической терапии подобный подход предполагает лечение не только самого больного, но и возможное разрешение внутрисемейных конфликтов. При этом обычно проводятся психотерапевтические сессии по возможности со всеми членами семьи. Таким образом, несмотря на то что только один член семьи болен, терапия в этом случае направлена на восстановление нарушенных связей и взаимодействия между всеми членами семьи. Этот подход эффективен при одновременном использовании медикаментозной терапии.

Одна из более причудливых теорий шизофрении — теория "клейма". Ее сторонники утверждают, что понятие "шизофрения" — это ярлык, который прикрепляют тем, кто не в состоянии успешно функционировать в обществе.

ОПИСАТЕЛЬНО-ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Одно время диагноз шизофрении применялся настолько широко, что почти всем больным с наличием психотической симптоматики независимо от степени выраженности выставлялся этот диагноз. И напротив, диагноз биполярного расстройства использовался очень ограниченно и выставлялся только в наиболее классических случаях. Действительно, одно время число больных шизофренией среди всех госпитализированных больных в США было в два раза выше, чем в Великобритании. И наоборот, диагноз аффективного расстройства выставлялся в Великобритании в пять раз чаще, чем в Соединенных Штатах. В целях изучения этого расхождения было проведено научное исследование с использованием систематизированной и структурированной схемы истории болезни, в основу которой было положено стандартизованное описание текущего психического состояния. Исследование проводилось среди психически больных в Бруклине, США, и в Лондоне, Великобритания [10,11].

В результате в Нью-Йорке многим больным диагноз шизофрении был изменен на диагноз аффективное расстройство, и, как правило, это были психотические варианты депрессивных или маниакальных состояний. Это исследование показало, что многие больные, которым в Соединенных Штатах выставлялся бы диагноз шизофрении, в Великобритании диагностировались бы как больные манией или депрессией.

Диагностические подходы в американской психиатрии начали существенно меняться с появлением специфических диагностических критериев, а также с появлением новых возможностей эффективных способов лечения (например, препараты лития). Эти критерии первоначально были сформулированы Feighner и Robins (критерии Фейхнера) и позже расширены Spitzer, Endicott и Robins в RDC критерии (диагностические критерии для научных исследований), которые стали основой для разработки DSM-III, DSM-III-R и DSM-IV [12-14]. Кроме того, что этот подход носит более наглядный харак-

тер, он одновременно подтверждает значение эмпирических данных для разработки четких критериев включения и исключения, валидность и надежность которых затем доступна тщательной проверке.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Распространенность шизофрении в большинстве стран мира равна приблизительно 1%. В то время как распространенность этого

заболевания немного выше в более низких социально-экономических классах, в некоторых странах социальная принадлежность родителей пробандов больных шизофренией соответствует картине в общей популяции населения [15-17]. Это свидетельствует в пользу гипотезы "социального смещения", в которой говорится о переходе больных шизофренией в более низкие социальные слои общества в результате нарушения их социального функционирования. В западном полушарии существует тенденция, указывающая на преобладание среди больных шизофренией лиц, рожденных поздней зимой или ранней весной. Это наблюдение предполагает возможное влияние вирусных инфекций на материнский организм и плод с наибольшей вероятностью в течение первого триместра [18, 19]. У женщин начало болезни наступает в среднем на 6 лет позже, чем у мужчин, и болезнь протекает у них легче. Но во время менопаузы заболеваемость увеличивается, что в целом уравнивает картину заболеваемости шизофренией среди мужчин и женщин.

СИМПТОМАТИКА

Шизофрения характеризуется *позитивной (продуктивной) симптоматикой*, такой как бредовые идеи и галлюцинации, наблюдающиеся на фоне ясного сознания и не связанные с выраженными аффективными нарушениями. Она также ассоциируется с *нарушениями в познавательной сфере*, такими как утрата последовательности и соскальзывание мыслей. *Негативная симптоматика* (например, бедность речи и содержания мышления, утрата способности к общению, анергия, апатия и безволие и т.д.) может быть первичной (т.е. дефицитарный

синдром) или может являться производной таких сопутствующих состояний, как дисфория или неврологические побочные эффекты, вызванные лекарственными препаратами. Достаточно типичными являются также нарушения в эмоциональной сфере.

Бредовые идеи — ложные убеждения, которых придерживается больной, несмотря на неопровержимые доказательства обратного. Бредовые идеи у больного шизофренией обычно не поддаются разубеждению. Существуют характерные для шизофрении виды бреда, среди которых преобладают идеи персекуторного типа, а также представления о различных причудливых телесных изменениях.

Галлюцинации — это ложное восприятие без наличия реального сенсорного стимула. Чаще всего наблюдаются слуховые галлюцинации в виде различных голосов, которые звучат как внутри тела, так и снаружи. Они могут носить угрожающий или критикующий характер, а также понуждать больного к различным нелепым поступкам (так называемые императивные или повелительные галлюцинации). Могут встречаться также зрительные галлюцинации. Относительно редко наблюдаются обонятельные галлюцинации (например, неприятные запахи, исходящие из тела больного) или тактильные галлюцинации (например, ощущение ползающего внутри тела животного или мурашек на коже).

Для *кататонии* с элементами негативизма характерно длительное двигательное оцепенение, восковая гибкость в сочетании с нелепыми позами и гримасами. Кататоническая симптоматика не является специфичной для шизофрении, так как она может встречаться в психотических состояниях при других заболеваниях.

Шнейдер описал симптомы первого ранга при шизофрении, где галлюцинации и бредовые идеи считаются типичными для таких больных [20, 21]. К этим симптомам относятся:

- *Звучащие мысли* (т. е. больной слышит свои мысли, как бы произносимые вслух).
- *Обсуждающие голоса* (например, когда два или больше голоса обсуждают или спорят по поводу каких-то проблем, при этом иногда говоря о больном в третьем лице).
- *Голоса, комментирующие* поступки больного.

- *Идеи физической подчиняемости* воздействию извне.
- Ощущения отнятия мыслей под действием чужой воли, при которых больной чувствует пустоту внутри головы.
- *Чувство "сделанности"* извне собственных мыслей.
- *Чувство открытости мыслей* (т. е. когда мысли больного независимо от его воли могут слышать окружающие).
- *Желания, поступки и чувства*, не принадлежащие больному и являющиеся результатом внешнего воздействия.
- *Бредовое восприятие* (т. е. когда больной по бредовому толкует реально воспринимаемые явления).

Подобная продуктивная симптоматика являлась показанием для проведения интенсивной терапии. Эти симптомы редуцировались (как минимум частично) под действием типичных нейролептиков. Негативная симптоматика, ведущая к формированию дефекта психической деятельности, является устойчивой к действию типичных нейролептиков и редуцируется при применении новых антипсихотиков (таких как клозапин, рисперидон, оланзапин, сертиндол).

ТЕЧЕНИЕ

В некоторых исследованиях приводится оценка прогноза шизофрении в период, предшествующий появлению антипсихотических препаратов [22-24]. В большинстве из них плохой прогноз связывался с ранним проявлением постепенно формирующихся, в основном негативных симптомов и медленным нарастанием психотической симптоматики в отсутствие провоцирующих факторов. Эти больные отличались в детстве нелепым и асоциальным поведением, и обычно в дальнейшем они никогда не вступали в брак [25-28].

Катамнестические наблюдения за больными с подтвержденным диагнозом шизофрении показывают, что приблизительно у 95% больных проявления этого заболевания наблюдаются на протяжении всей жизни и при этом диагноз практически никогда не пересматривается в сторону аффективной патологии [29,30].

У них часто также отмечались:

- Низкая успеваемость *в школе*.
- Несколько сниженные показатели *IQ*.
- *Отклонения в развитии познавательной и двигательной сферы*.
- Расстройства координации *зрительно-двигательной сферы*.
- Осложнения в *проприоцептивной и вестибулярной сферах*.

Напротив, прогноз был благоприятнее у больных с благополучными преморбидными личностными качествами и более типичным социальным функционированием в детском возрасте, у которых шизофреническая симптоматика развивалась в ответ на какие-либо провоцирующие факторы и в более позднем возрасте. У них также можно отметить наличие в семейном анамнезе указаний на аффективную патологию. В клинической картине у таких больных также отмечается аффективная симптоматика. Это привело к появлению понятий процессуальной и реактивной шизофрении с соответствующими плохим и благоприятным прогнозами [31,32].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

В 1976 г. Johnstone, Crow и соавт. применили новую для того времени методику компьютерной томографии (СТ) для исследования больных шизофренией и получили данные о незначительно увеличенных размерах желудочков мозга у этих больных по сравнению с представителями контрольной группы здоровых лиц [33]. В действительности это явление было впервые описано в 1927 г., когда Jacoby и Winkley сообщили об увеличении желудочков мозга при проведении пневмоэнцефалографии, что было подтверждено в ряде исследований в 30-х годах [34]. Более того, больные, у которых размер желудочков был относительно большим, отличались большими нарушениями в познавательной сфере, относительной выраженностью негативной и скудностью продуктивной симптоматики. Большой интерес вызвало предложение Crow рассматривать степень увеличения желудочков мозга в сопоставлении с выраженностью

негативной симптоматики у больного. Дальнейшие исследования с использованием компьютерной томографии и ЯМР подтвердили, что у многих больных шизофренией наблюдается расширение желудочков мозга и связанная с этим корковая атрофия, особенно в височной доле и ядрах гиппокампа [35-38]. Хотя у больных шизофренией не обнаруживается такое нарушение, как гидроцефалия, многочисленные исследования слепым методом с использованием различных способов рентгенографии подтверждают полученные данные. Необходимо подчеркнуть, что атрофия желудочков и корковая атрофия имеют статистическую значимость. Таким образом, несмотря на то что это нарушение наблюдается у 30-40% больных шизофренией, оно значительно превышает таковую в контрольной группе здоровых, а также среди больных с другой психической патологией.

Имеются также свидетельства, что у матерей больных шизофренией отмечается высокая частота *осложнений во время беременности и родов*. Кроме того, у больных шизофренией отмечаются явления *минимальной мозговой дисфункции и нарушения в развитии*, связанные с внутриутробной патологией. Как правило, это наблюдается у больных шизофренией с зафиксированным при исследованиях *расширением желудочков мозга*.

Таким образом, увеличение желудочков мозга и атрофия коры головного мозга положительно коррелируют со следующими показателями:

- *Негативной* симптоматикой.
- *Низкими результатами* выполнения некоторых нейропсихологических тестов.
- Наличием *неврологических признаков минимальной мозговой дисфункции*.
- *Недостаточной реакцией* на проводимое лечение.
- *Ухудшением прогноза*.

И, наконец, существуют свидетельства, что у больных шизофренией снижен церебральный кровоток, особенно в области лобных долей. В этой области снижается также метаболизм глюкозы, который измеряется с помощью позит-

рон-эмиссионной томографии. Это особенно проявляется при выполнении психологических тестов со стимульным материалом, который активизирует деятельность мозга в лобных долях (например, Wisconsin Card Sort Test).

С точки зрения нозологической систематики такие больные соответствуют описанному Крепелиным типу болезни с неблагоприятным прогнозом.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И СЕМЕЙНЫЕ ФАКТОРЫ

Существует обширная литература, указывающая, что это заболевание носит наследственный характер [39-42]. Следовательно, вероятность развития этого заболевания более высока у родственников больных шизофренией. Близнецовые исследования в различных странах показали, что 50-60% монозиготных близнецов конкордантны по шизофрении, в отличие от 15% у дизиготных близнецов [43-48].

Имеются также данные, в которых сравниваются результаты исследования детей больных шизофренией, усыновленных семьями, в которых никто не страдал этим заболеванием, и детей от здоровых биологических родителей, воспитывавшихся в семьях, где приемные родители страдали шизофренией [49,50]. Несомненно, что у детей, чьи биологические родители страдали шизофренией, это заболевание развивалось чаще, чем у детей, чьи биологические родители были здоровы. Это соответствовало даже тем случаям, когда дети от здоровых родителей воспитывались в семьях больных шизофренией. Помимо этого уровень конкордантности по шизофрении для монозиготных близнецов, воспитывавшихся раздельно, был аналогичен уровню для монозиготных близнецов, росших вместе. Эти результаты не оставляют сомнений в значении наследственного фактора при шизофрении.

С появлением молекулярной генетики появилась возможность определить хромосомную локализацию этого вида патологии. В настоящее время ведутся интенсивные исследования по выделению гена, ответственного за развитие шизофрении. Так, существуют свидетельства,

что ген шизофрении располагается в 5-й хромосоме. Так как поиск расположения гена, по сути, является процессом статистического скрининга, то вполне возможно, что некоторые результаты могут носить случайный характер. Также вполне вероятно, что гены, ответственные за это заболевание, могут располагаться в различных локусах.

СОЦИАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ШИЗОФРЕНИИ

Шизофрения откладывает непоправимый отпечаток практически на все аспекты жизнедеятельности человека. Она ведет к неправильной оценке больным окружающей действительности; к утрате способности адекватного общения с окружающими как на эмоциональном, так и на интеллектуальном уровне; к невозможности адекватно формулировать свои представления. Больные шизофренией редко достигают в своей жизни такого же социального уровня, как и их здоровые сверстники. До появления антипсихотических препаратов приблизительно 50% стационарных больных составляли больные шизофренией, и даже теперь они все еще составляют 25% от всех больных в стационаре. Заболевание возникает в относительно раннем возрасте (т. е. на рубеже второго и третьего десятилетия жизни) и случаи выздоровления встречаются очень редко. Это приводит к тяжелым отрицательным социальным последствиям для таких больных, а для некоторых из них периодически возникает необходимость помещения в стационар на достаточно длительный срок. Среди бездомных очень большое число больных шизофренией, многие из которых проживают в полном одиночестве в очень плохих бытовых условиях. В результате от этой болезни страдают не только больные и их близкие, но и общество в целом.

ЗНАЧЕНИЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Очень важно решить, показаны ли эти препараты для всех без исключения больных шизоф-

рений в активной фазе. Эти средства используются во всем мире при лечении практически всех состояний шизофренического происхождения. В прошлом отдельные врачи предпочитали лекарствам психотерапию, но в большинстве случаев к ним не направляли больных шизофренией.

В исследовании Cole, Klerman, и Goldberg (1964), ставшем уже классическим, с использованием методов случайной выборки и двойного слепого исследования было проведено сравнение больных шизофренией, леченных антипсихотическими препаратами и плацебо [51, 52]. Мы провели повторную оценку группы больных с наиболее благоприятными катамнестическими показателями, которая составила приблизительно 20% от всех больных. В незначительную группу больных, у которых при выздоровлении на 6-й неделе практически не наблюдалось ре-зидуальной симптоматики, вошло 16% больных,

леченных медикаментозно, и только 1% больных, которые получали плацебо. Это является, несомненно, значимым различием, но даже те больные, которые имели относительно благоприятную клиническую динамику без применения лекарств, наверняка могли бы иметь еще более благополучные показатели при применении активной лекарственной терапии.

У больных, получавших лекарственную терапию, обострение отмечалось в 2% случаев, по сравнению с 33% в группе, получавших плацебо. Конечно, были и больные, состояние которых, несмотря на применение лекарств, улучшилось незначительно, но можно быть уверенным, что оно было бы значительно хуже, если бы они принимали исключительно плацебо. Таким образом, во всех случаях прогностического спектра имеется несомненный положительный эффект от применения медикаментозных средств.

Другие психотические расстройства

ШИЗОФРЕНОПОДОБНОЕ РАССТРОЙСТВО

Заболевание, удовлетворяющее данному термину, манифестирует в виде острой шизофренической симптоматики. При этом полное выздоровление, с учетом продромального периода, активной и резидуальной фаз, наступает не позже, чем через 6 месяцев.

ШИЗОАФФЕКТИВНОЕ РАССТРОЙСТВО

Шизоаффективное (ША) расстройство характеризуется как психотической симптоматикой, свойственной шизофрении, так и аффективными признаками. При этом состояние больного не может быть полностью отнесено ни к шизофренической патологии, ни к аффективному расстройству. В свою очередь ША расстройство может быть подразделено на два подтипа — биполярный или депрессивный. До сих пор не

существует четких представлений об этом расстройстве. Предположительно оно может быть:

- *вариантам шизофрении;*
- *вариантом аффективного расстройства;*
- *комбинацией обоих расстройств;*
- *самостоятельным заболеванием;*
- определенным срединным участком в рамках непрерывного нозологического континуума между шизофренией и аффективными расстройствами, между которыми не существует четкой границы.

В ряде научных работ, связанных с вопросом наследственности при шизоаффективных расстройствах, отмечается большая частота случаев болезни с одновременным проявлением шизофренической симптоматики и аффективных расстройств в семьях подобных больных, чем в семейном анамнезе представителей контрольной группы [53-56]. Хотя последние так-

же имели некоторых родственников с шизоаффективными нарушениями, преобладающими в семейном анамнезе были или шизофрения, или аффективные расстройства. Течение болезни и прогноз ША соответствовал срединному положению между аффективными заболеваниями и шизофренией. То есть процент относительного выздоровления (восстановление социального функционирования) при шизоаффективной патологии значительно выше, чем при шизофрении, но это улучшение не достигает такой степени, которая наблюдается при истинных аффективных расстройствах [57-59]. Число больных ША, у которых отмечается прогрессирующее ухудшение симптоматики, также меньше, чем при шизофрении, и больше, чем при аффективных расстройствах. Острое состояние у больных ША биполярного подтипа хорошо купируется при применении стабилизаторов настроения, которые также являются неплохим профилактическим средством. Больные ША депрессивного подтипа в большинстве случаев лучше реагируют на лечение антипсихотическими средствами.

БРЕДОВОЕ РАССТРОЙСТВО

Понятие бредового расстройства связывают с именами Кальбаума и Крепелина, которые рассматривали паранойю как хроническое, стойкое бредовое состояние, не сопровождающееся галлюцинаторными расстройствами и характерными для шизофрении изменениями. Для этого расстройства характерно наличие одного или нескольких бредовых идей обыденного содержания продолжительностью не менее месяца.

Бредовое расстройство относительно редкое заболевание и встречается в 25 раз реже, чем шизофрения. Заболеваемость у мужчин и женщин одинаковая. Понятие поздняя парафрения относится к появлению бредовых идей (часто сопровождающихся галлюцинациями) у больных пожилого возраста (больные старше 55 лет, у которых до этого не наблюдалось основных форм психической патологии). Интересно, что у этих больных часто встречается глухота.

Бредовые идеи могут наблюдаться у больного на протяжении всей жизни, несмотря на существующее очевидное доказательство обратного, которое, как правило, интерпретируется больным в соответствии со своими ложными убеждениями. Обычно они носят систематизированный характер, связаны общей темой и часто отличаются определенной ограниченностью (т. е. способ рассуждений остается правильным, за исключением систематизированного бреда, в рамках которого происходит нелепое толкование действительности).

Подтипы

бредового расстройства

К таким видам бреда относятся:

- Эротоманический.
- Величия.
- Ревности.
- Преследования.
- Соматический.
- Смешанный.
- Неопределенный.

Эротоманические бредовые идеи

Центральным стержнем этого вида бреда являются любовные представления о ком-то в очень идеализированном, романтическом и одухотворенном стиле. В некоторых случаях эти представления держатся в секрете, но при этом больные пытаются различными способами (как то телефонные звонки, письма, подарки, посещения) войти в контакт с человеком — объектом бреда, часто знаменитой личностью или человеком, занимающим более высокую должность. В то время как больные женщины обычно попадают в поле зрения специалистов — медиков, большинство больных мужчин при своих нелепых попытках вступить в контакт с объектом бредовых представлений вступают в конфликт с исполнительной и юридической системой.

Бредовые идеи величия

Чаще всего это ложное убеждение больного в том, что он обладает особым, значительным, непризнанным талантом; является сыном или

дочерью знаменитого человека или сам — известный человек, в то время как истинная знаменитость — самозванец.

Бредовые идеи ревности

Больной с идеями ревности убежден, несмотря на очевидные доказательства противоположного, что супруга (супруг) или возлюбленная ему неверна. Как доказательство неверности эти больные способны приводить не связанные друг с другом события, которые якобы доказывают истинность их представлений. Часто они вступают в конфликт со своими супругами, принимают различные попытки вмешательства или начинают расследование измены.

Бредовые идеи преследования

Больные с бредовыми идеями персекуторного типа убеждены, что против них существует заговор, их пытаются отравить или похитить. Они способны даже предпринимать меры против предполагаемых преследователей и в некоторых случаях прибегать к насилию.

Бредовые идеи соматического содержания

Содержание бредовых идей соматического типа касается телесных функций и ощущений. Больные могут ощущать, что из их тела или его отдельных частей исходит неприятный запах; что по их телу ползают насекомые или внутри них находятся какие-то паразиты. Также они могут утверждать, что некоторые части тела деформируются или имеют уродливую форму. Они не проявляют рассудительного отношения к своему состоянию и постоянно ищут помощи у соответствующего медицинского специалиста.

Течение болезни

Распространенность такого заболевания, как бредовое расстройство, составляет приблизительно 0,05-0,1%. Хотя оно может возникать в любом возрасте, чаще всего оно проявляется в возрасте 40 лет. Течение заболевания может быть различным, но у некоторых больных болезненные представления могут наблюдаться на протяжении всей жизни, у других — наблюдаются кратковременные, до нескольких месяцев,

эпизоды болезни с возможным дальнейшим постепенным затуханием. В целом у таких больных отмечается достаточная интеллектуальная и профессиональная сохранность, но при этом их бредовая настроенность часто приводит к нарушению функционирования на микросоциальном и семейном уровнях.

Хотя до сих пор не проводилось широкомасштабных исследований по поводу лечения данной патологии, существуют отдельные сообщения об эффективном применении при этом антипсихотических препаратов, в особенности подчеркивается положительная клиническая реакция у больных поздней парафренией. К сожалению, бредовая настроенность у таких больных ведет к тому, что они не обращаются за помощью к врачам и не стремятся выполнять терапевтические рекомендации.

ОСТРОЕ ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО

Это острая психотическая реакция в ответ на выраженное стрессовое воздействие, при которой выздоровление происходит в период от 1 дня до 1 месяца. Это состояние чаще всего наблюдается в подростковом или юношеском возрасте без каких-либо продромальных симптомов и без формирования в дальнейшем психического дефекта. Практически не существует достоверных сведений о распространенности и наследственной предрасположенности при этом заболевании. Возможности антипсихотической медикаментозной терапии систематически не изучались.

ИНДУЦИРОВАННОЕ ПСИХОТИЧЕСКОЕ РАССТРОЙСТВО

Индуктированное психотическое расстройство (*folie a deux*) предполагает, что близкие бредового больного воспринимают и разделяют систему его бредовых представлений. Это означает, что подобные симптомы нельзя считать бредовыми в истинном смысле и что выздоровление наступает при изоляции человека от "индуктора", или так называемого "первичного объекта болезни".

ПСИХОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА СИМПТОМАТИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА ИЛИ СВЯЗАННЫЕ С УПОТРЕБЛЕНИЕМ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Существуют данные всего лишь нескольких систематических контролируемых исследований о применении антипсихотических средств при различных психозах органического происхождения. При этом в научной литературе в большинстве случаев встречаются сообщения об отдельных клинических случаях такого применения.

Антипсихотические препараты широко используются в терапии нарушений поведения у больных с *отставанием в развитии* и существует большое число публикаций об их клинической эффективности. Однако данные о проведенных контролируемых испытаниях весьма ограничены. Эти средства также весьма эффективны при лечении вторичных психотических нарушений, которые возникают в результате различных заболеваний, непосредственно влияющих на функцию головного мозга (например, первичная атрофическая деменция, делирий и т.д.).

Ажитация при деменции в пожилом возрасте

Предполагается, что средством выбора при лечении двигательного беспокойства у пожилых больных с деменцией являются низкие дозы антипсихотических препаратов (см. разд. "Больные пожилого возраста" гл. 14). К сожалению, федеральная администрация Соединенных Штатов недавно попыталась ограничить применение этих препаратов среди людей пожилого возраста. Это совершенно ложные рекомендации, так как в работах, имеющих отношение к этому вопросу, указывается на положительные результаты применения антипсихотических препаратов у больных с органическим слабоумием в домах-интернатах для престарелых [60, 61]. Действительно, Finkle и другие

(1994) отметили, что после того, как федеральные инструкции вступили в силу, значительно снизилось использование антипсихотических препаратов и возросло число смертных случаев в этих учреждениях [61]. Проведенное двойное слепое исследование показало достаточную эффективность применения нейролептиков у этих больных и более высокий уровень смертности в контрольной группе, принимавшей плацебо. Таким образом, некупированные случаи ажитации, по всей видимости, ведут к увеличению уровня смертности среди соматически ослабленных больных позднего возраста.

Существуют данные о пяти ограниченных исследованиях об использовании антипсихотических препаратов у больных с явлениями ажитации в гериатрическом стационаре [62-66], у которых наблюдались органические психозы различного происхождения в стадии обострения. Проведенный нами мета-анализ показывает статистически значимую, высокую эффективность применения этих препаратов в подобной популяции больных (см. разд. "Больные пожилого возраста" гл. 14).

Психозы, вызванные употреблением стероидных препаратов

Davis и другие (1992) привели обзор литературы по поводу психозов, вызванных употреблением стероидных препаратов, выделив 29 случаев, для лечения которых использовались в виде монотерапии малые дозы антипсихотических препаратов. Они отмечали ремиссию в 82% случаев [67]. При этом была отмечена значительная быстрота наступления положительной клинической реакции, где у 1/3 больных она проявилась в течение нескольких дней, у 60% — в течение недели и у 80% — за две недели. Дополнительно можно отметить, что ЭСТ также эффективна при этих психозах, применение трициклических антидепрессантов вызывает ухудшение данного психотического состояния, а использование препаратов лития может предотвратить развитие этих состояний.

АФФЕКТИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА С ПСИХОТИЧЕСКОЙ СИМПТОМАТИКОЙ

Известна относительно низкая эффективность монотерапии аффективных расстройств, сочетающихся с психотической симптоматикой, различными антидепрессантами или препаратами-стабилизаторами настроения (т. е. они необходимы, но не достаточны). Таким образом, наилучшим способом терапии депрессивных больных, у

которых наблюдается психотическая симптоматика, является комбинация антипсихотических и антидепрессивных средств с возможным добавлением электрошоковой терапии (ЭСТ). Действие антипсихотических препаратов в остром маниакальном состоянии развивается более быстро, чем препаратов лития. Однако нам не известно, проводились ли исследования по оценке эффективности этих препаратов в сопоставлении их действия при непсихотическом и психотическом маниакальных состояниях. Эта тема обсуждается в гл. 10.

Непсихотические расстройства

Транквилизаторы являются препаратами выбора для лечения состояний тревоги, и антипсихотические препараты не должны использоваться с этой целью. Прежнее разделение психотропных препаратов на большие (т.е. антипсихотические) и малые (т.е. анксиолитические) транквилизаторы считается концептуально неверным. Существуют, однако, свидетельства, что добавление бензодиазепинов (БЗД) к антипсихотическим препаратам позволяет повышать качество лечения различных острых психотических состояний, осложненных явлениями психомоторного возбуждения, хотя это до сих пор хорошо не исследовалось (см. гл. 5 и 10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сам факт того, что со времени появления антипсихотических препаратов число больных шизофренией, находящихся на стационарном лечении уменьшилось на 25%, свидетельствует о широких возможностях применения нейролептиков. В частности, новые антипсихотические препараты обещают быть высокоэффективными при лечении тех больных, у которых прежде отмечалась выраженная устойчивость по отношению к типичным нейролептикам. Даже негативная процессуальная симптомати-

ка может улучшаться при использовании новейших препаратов, таких как клозапин, рисперидон, оланзапин и сертиндол.

При определенных заболеваниях требуется назначение комбинированной терапии. Например, при шизоаффективных расстройствах биполярного типа качество лечения повышается добавлением препаратов-стабилизаторов настроения, а БЗД являются эффективным дополнительным средством при лечении психозов с явлениями психомоторного возбуждения. И наоборот, лечение некоторых аффективных расстройств может требовать дополнительных антипсихотических назначений (например, депрессивное расстройство с бредовой симптоматикой). К сожалению, систематические исследования по оптимальному применению этих средств для большинства других заболеваний, за исключением шизофрении, протекающих с психотической симптоматикой, не проводились.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kahlbaum K. Die Gruppierung der Psychischen Krankheiten. Danzig: Kafemann, 1863.
2. Kahlbaum K. Die Katatonie Oder das Spannung-sirresein. Berlin: Hirschwald, 1874.
3. Hecker E. Die Hebeephrenie. Arch Pathol Ant Phy-siol Klin Med 1871; 52: 394-429.

4. Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia. Barclay RM, trans. Huntington, NY: Robert Krieger, 1971 (facsimile of 1919 edition).
5. Bleuler E. Dementia praecox or the group of schizophrenias. Zinkin J, trans. New York: International Universities Press, 1950.
6. Bateson G, Jackson DD, Haley J, Waktnd JH. Toward a theory of schizophrenia. *Behav Sci* 1956; 1:251-264.
7. Lidz R, Lidz T. The family environment of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1949; 106: 332-345.
8. Lidz T. Intrafamilial environment of the schizophrenic patient: VI. The transmission of irrationality. *Arch Neurol Psychiat* 1958; 79: 305-316.
9. Wynne LC, Ryckoff IM, Day J, Hirsch S. Pseudo-mutuality in the family relations of schizophrenics. *Psychiatry* 1958; 21: 205-220.
10. Cooper B. Epidemiology. In: Wing JK, ed. *Schizophrenia: toward a new synthesis*. New York: Grune & Stratton, 1978.
11. Cooper JE, Kendell RE, Gurland BJ, Sharpe L, Copeland JRM, Simon R. *Psychiatric diagnosis in New York and London: a comparative study of mental hospital admissions*. Institute of Psychiatry, Maudsley Monographs, no. 20. London: Oxford University Press, 1972.
12. Feighner JP, Robins E, Guze SB, Woodruff RA, Winokur G, Munoz R. Diagnostic criteria for use in psychiatric research. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26: 57-63.
13. Spitzer RL, Endicott J, Robins E. Research diagnostic criteria: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:773-786.
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 1994.
15. Dunham HW. *Community and schizophrenia*. Detroit: Wayne State University Press, 1965.
16. Paris REL, Dunham HW. *Mental disorders in urban areas*. Chicago: University of Chicago Press, 1939.
17. Goldberg EM, Morrison SL. Schizophrenia and social class. *Br J Psychiatry* 1963; 109:785-802.
18. Watson CG, Kucala T, Tilleskjor C, Jacobs L. Schizophrenic birth seasonally in relation to the incidence of infectious diseases and temperature extremes. *Arch Gen Psychiatry* 1984; 41:85-90.
19. Hare EH. Season of birth in schizophrenia and neurosis. *Am J Psychiatry* 1975; 132:1168-1171.
20. Mellor CS. First rank symptoms of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1970; 117: 15-23.
21. Taylor MA. Schneiderian first-rank symptoms and clinical prognostic features in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26:64-67.
22. Astrup C, Possum A, Holmboe R. *Prognosis in functional psychoses*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1962.
23. Astrup C, Noreik K. *Functional psychoses: diagnostic and prognostic models*. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1966.
24. Belmaker R, Pollin W, Wyatt RJ, Cohen SA. Follow-up of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1974; 30: 219-222.
25. Albee G, Lane E, Reuter JM. Childhood intelligence of future schizophrenics and neighborhood peers. *J Psychol* 1964; 58:141-144.
26. Offord DR. School performance of adult schizophrenics, their siblings and age mates. *Br J Psychiatry* 1974; 125: 12-19.
27. Jones MB, Offord DR. Independent transmission of IQ and schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1975; 126:185-190.
28. Pfohl B, Winokur G. Schizophrenia: course and outcome. In: Henn FA, Nasrallah HA, eds. *Schizophrenia as a brain disease*. New York: Oxford University Press, 1982.
29. Guze SB, Cloninger R, Martin RL, Clayton PJ. A follow-up and family study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:1273-1276.
30. Tsuang MT, Woolson RF, Winokur G, Crowe RR. Stability of psychiatric diagnosis: schizophrenia and affective disorders followed up over a 30- to 40-year period. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 535-539.
31. Stephens JH. Long-term course and prognosis of schizophrenia. *Semin Psychiatry* 1970; 2: 464-485.
32. Stephens JH, Astrup C. Prognosis in "process" and "non-process" schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1963; 119:945-953.
33. Johnstone EC, Crow TJ, Frith CD, Husband J, Kreel L. Cerebral ventricular size and cognitive impairment in chronic schizophrenia. *Lancet* 1976; 2: 924-926.

34. Weinberger DR, Wyatt RJ. Brain morphology in schizophrenia: in vivo studies. In: Henn FA, Nas-rallah HA, eds. *Schizophrenia as a brain disease*. New York: Oxford University Press, 1982.
35. Weinberger DR, Bigelow LB, Kleinman JE, Klein ST, Rosenblatt JE, Wyatt RJ. Cerebral ventricular enlargement in chronic schizophrenia: an association with poor response to treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 11-13.
36. Luchins DJ. Computed tomography in schizophrenia: disparities in the prevalence of abnormalities. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 859—860.
37. Nasrallah HA, McCalley-Whitters M, Jacoby CG. Cerebral ventricular enlargement in young manic males: a controlled CT study. *J Affect Disord* 1982; 4:15-19.
38. Rieder RO, Mann LS, Weinberger DR, van Kam-men DP, Post RM. Computed tomographic scans in patients with schizophrenia, schizoaffective, and bipolar affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 735-739.
39. Tsuang MT, Vandermey R. *Genes and the mind: inheritance of mental illness*. London: Oxford University Press, 1980.
40. Tsuang MT, Winokur G, Crowe RR. Morbidity risks of schizophrenia and affective disorders among first degree relatives of patients with schizophrenia, mania, depression, and surgical conditions. *Br J Psychiatry* 1980; 137:497-504.
41. Fowler RC, Tsuang MT, Cadoret RJ. Parental psychiatric illness associated with schizophrenia in the siblings of schizophrenics. *Compr Psychiatry* 1977; 18: 271-275.
42. Fowler RC, Tsuang MT, Cadoret RJ. Psychiatric illness in the offspring of schizophrenics. *Compr Psychiatry* 1977; 18: 127-134.
43. Karlsson JL. Genealogic studies of schizophrenia. In: Rosenthal D, Kety SS, eds. *The transmission of schizophrenia*. Oxford: Pergamon Press, 1968; 85-94.
44. Kendler KS. Overview. A current perspective on twin studies of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1983; 140: 1413-1425-
45. Fischer M. Psychoses in the offspring of schizophrenic twins and their normal co-twins. *Br J Psychiatry* 1971; 118:43-52.
46. Fischer M, Harvald B, Hauge M. A Danish twin study of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1969; 115: 981-990.
47. Kallmann FJ. The genetic theory of schizophrenia. An analysis of 691 twin index families. *Am J Psychiatry* 1946; 103: 309-322.
48. Gottesman II, Shields J. Contributions of twin studies to perspectives in schizophrenia. In: Maher BA, ed. *Progress in experimental personality research*. Vol 3- New York: Academic Press, 1966; 1-84.
49. Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, Schulsinger F, Jacobsen B. The biologic and adoptive families of adopted individuals who became schizophrenic: prevalence of mental illness and other characteristics. In: Wynne LC, Cromwell RL, Matthyse S, eds. *The nature of schizophrenia: new approaches to research and treatment*. New York: John Wiley & Sons, 1978; 25-37.
50. Heston IX. Psychiatric disorders in foster home-reared children of schizophrenic mothers. *Br J Psychiatry* 1966; 112: 819-825.
51. Cole JO, Goldberg SC, Klerman GL. Phenothiazine treatment in acute schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1964; 10: 246-261.
52. Cole JO, Goldberg SC, Davis JM. Drugs in the treatment of psychosis: controlled studies. In: Solomon P, ed *Psychiatric drugs*. New York: Grune & Stratton, 1965; 153-180.
53. Tsuang MT, Dempsey M, Rauscher F. A study of "atypical schizophrenia": comparison with schizophrenia and affective disorder by sex, age of admission, precipitant, outcome, and family history. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1157—1160.
54. Tsuang MT, Woolson RF. Mortality in patients with schizophrenia, mania, depression, and surgical conditions. *Br J Psychiatry* 1977; 130:162-166.
55. Coryell WH, Tsuang MT. DSM-III schizophreni-form disorder: comparisons with schizophrenia and affective disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:66-69.
56. Pope HG, Lipinski JF, Cohen BM, Axelrod DT. "Schizoaffective disorder": an invalid diagnosis? A comparison of schizoaffective disorder, schizophrenia and affective disorder. *Am J Psychiatry* 1980; 137:921-927.
57. Tsuang MT, Woolson RF, Fleming JA. Long-term outcome of major psychoses. I. Schizophrenia and affective disorders compared with psychiatrically symptom-free surgical conditions. *Arch Gen Psychiatry* 1979; 36:1295-1301.

58. Bleuler M. The schizophrenic disorders: long-term patient and family studies. Clemens S. trans. New Haven, CT: Yale University Press, 1978.
59. Ciompi L Catamnestic long-term study on the course of life and aging in schizophrenics. Schi-zophr Bull 1980; 6: 606-618.
60. Barnes R, Veith R, Okimoto J, Raskind M, Gum-brecht G. Efficacy of antipsychotic medications in behaviorally disturbed dementia patients. Am J Psychiatry 1982; 139:1170-1174.
61. Finkel SI, Lyons JS, Anderson RL, Sherrell K, Da-vis JM, Cohen-Mansfield J, et al. A randomized placebo-controlled trial of thiothixene in agitated demented nursing home patients. Int J Geriatr Psychiatry 1995; 10(2): 129-136.
62. Sugerman AA, Williams BH, Adlerstein AM. Ha-loperidol in the psychiatric disorders of old age. Am J Psychiatry 1964; 120:1190-1192.
63. Rada RT, Kellner R. Thiothixene in the treatment of geriatric patients with chronic organic brain syndrome. J Am Geriatr Soc 1976; 24: 105-107.
64. Petrie WM, Ban TA, Berney S, et al. Loxapine in psychogeriatrics: a placebo- and standard-controlled clinical investigation. J Clin Psychophar-macol 1982; 2 (2): 122-126.
65. Stotsky B. Multi-center study comparing thi-oridazine with diazepam and placebo in elderly, non-psychotic patients with emotional and behavioral disorders. Clin Ther 1984; 6: 546-559.
66. Hamilton LD, Bennett JL The use of trifluoperazine in geriatric patients with chronic brain syndrome. J Am Geriatrics Soc 1962; 10:140-147.
67. Davis JM, Leach A, Merk B, Janicak PG. Treatment of steroid psychoses. Psychiatric Ann 1992; 22: 487-491.

Применение антипсихотических препаратов

История вопроса

Как и в других областях клинической науки, наши знания об антипсихотических препаратах являются результатом как счастливых находок, так и кропотливых научных исследований. Эти знания включают:

- *Открытие* данных препаратов.
- Их *потенциальный механизм действия*.
- Диапазон возможных *осложнений*.

Эффективность хлорпромазина (ХПЗ), который синтезировался как антигистаминовый препарат, была обнаружена случайно при проведении предварительных клинических испытаний. Однако это открытие не было полной случайностью, так как испытание на людях было предложено в связи с наличием у нового препарата незначительных седативных свойств. Тем не менее в то время не существовало понятия антипсихотического лекарства. Седативные свойства ХПЗ впоследствии побудили французского анестезиолога и хирурга Henri Leborit использовать его в литическом коктейле для уменьшения вегетативной реакции как прояв-

ления стресса при хирургическом вмешательстве [1]. Он также убедил многих врачей попробовать это лекарственное средство для лечения широкого спектра других заболеваний. В этом плане он вдохновил John Delay и Pierre Deniker (1952) на применение ХПЗ при лечении больных шизофренией. Остальное — дело истории [2, 3].

Даже с учетом того, что применение ХПЗ не приводило к стойкому выздоровлению при шизофрении (или при любом другом психотическом расстройстве), оно привело к выдающимся результатам, будучи столь эффективным, как ни один другой вид лечения до этого времени [4]. Известия о его эффективности распространились так быстро, что за 1-2 года хлорпромазин стали использовать во всем мире, и это коренным образом изменило жизнь миллионов психотических больных.

Перенос лечения из стационарных отделений для хронически психически больных в амбулаторные территориальные центры психического здоровья в большой

степени был определен появлением эффективных антипсихотических препаратов.

Практические исследования, проведенные до появления психотропных препаратов, показали, что двое из трех больных с психотическими состояниями (в первую очередь больные шизофренией) проводили большую часть своей жизни в государственных приютах. До середины 50-х годов параллельно общему приросту населения наблюдалось постоянное увеличение числа больных в государственных лечебных учреждениях, но после появления антипсихотических препаратов наметилось значительное уменьшение числа госпитализаций больных с различными психотическими состояниями. В настоящее время более чем 95% этих больных живут вне больницы, несмотря на то что у многих из них периодически возникают обострения или наблюдается резидуальная симптоматика. Антипсихотические препараты не являются панацеей, но они сделали возможным лечение по месту жительства тех больных, которые раньше находились бы исключительно в стационарах для хронических пациентов.

В это же время были открыты антипсихотические свойства резерпина, используемого в народной медицине Индии. Оба эти вещества воздействовали, хотя и по-разному, на дофаминергическую систему и одинаково вызвали функциональное снижение активности дофамина. Это явление легло в основу гипотезы о механизме действия данных лекарств, а также фундаментальных теорий патофизиологии психотических расстройств.

Поиск новых лекарственных препаратов с аналогичными свойствами определялся сочетанием революционной идеи о том, что лекарство может обладать специфическим антипсихотическим действием, и представлениями о значительных побочных эффектах существующих препаратов. Поиск осуществлялся среди химически или структурно близких соединений с помощью фармакологических исследований на животных с дальнейшими систематическими клиническими испытаниями. Это привело к появлению ряда эффективных лекарственных препаратов для лечения шизофрении и других основных психотических расстройств.

И совсем недавно свидетельства терапевтической эффективности клозапина и рисперидона, первых по-настоящему высокодифференцированных антипсихотических средств, стали причиной появления целой серии препаратов нового поколения. В дополнение к недавно зарегистрированному оланзапину (Zyprexa), в ближайшем будущем ожидается маркетинговое одобрение FDA трех новых соединений:

- Сертиндола (Serlect).
- Квитиапина (Seroquel).
- Зипразидона (Zeldox) [5, 6].

В табл. 5.1 представлены классы, названия и типичные дозировки наиболее часто используемых антипсихотических препаратов, а также самые новые средства, только что появившиеся или ожидаемые в Соединенных Штатах [6]. На рис. 5.1 и 5.2 представлены основные химические структуры препаратов, имеющих антипсихотические свойства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Laborit H, Huguenard P, Alluaume R. Un nouveau stabilisateur vegetatif, le 4560 RP. Presse Med 1952; 60: 206-208.
2. Delay J, Deniker P. Le traitement des psychoses par une methode neurolytique derivee de l'hi-bermotherapie. Congres des medecins alienistes et neurologistes de France, Luxembourg, July, 1952; 497-502.
3. Delay J, Deniker P. Trente-huit cas de psychoses traitees par la cure-prolongee et continue de 4560 RP. Le Congres de AL et Neurologic de Langue Francaise, in Compte Rendue Congress. Paris: Marson et Cie, 1952.
4. Lehmann HE, Ban TA. The history of the psycho-pharmacology of schizophrenia. Can J Psychiatry 1997; 42:152-163.
5. Davis JM, Janicak PG, Ayd FA, Preskorn SH. Advances in the pharmacotherapy of psychotic disorders. In: Janicak PG, ed. Principles and practice of psychopharmacotherapy update 1. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1994.
6. Ayd FJ, Janicak PG, Davis JM. Advances in the pharmacotherapy of psychotic disorders II: the novel antipsychotics. In: Janicak PG, ed. Principles and practice of psychopharmacotherapy update 5. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1997.

Таблица 5.1
Антипсихотические препараты

Класс и подклассы, фирменное название	Химическое название и дозировка (среднесуточная пероральная)	
Phenothiazines		
Aliphatics		
• Thorazine	(Chlorpromazine)	100-1000 mg
• Sparine	(Promazine)	25-1000 mg
• Vesprin	(Triflupromazine)	20-150 mg
Piperidines		
• Mellaril	(Thioridazine)	30-800 mg
• Sereniti	(Mesoridazine)	20-200 mg
• Quide	(Piperacetazine)	20-160 mg
Piperazines		
• Stelazine	(Trifluoperazine)	2-60 mg
• Prolixin	(Fluphenazine)	5-40 mg
• Trilafon	(Perphenazine)	2-60 mg
• Tindal	(Acetophenazine)	40-80 mg
• Compazine	(Prochlorperazine)	15-125 mg
Thioxanthenes		
Navane	(Thiothixene)	6-60 mg
Taractan	(Chlorprothixene)	10-600 mg
Dibenzoxazepines		
Loxitane	(Loxapine)	20-250 mg
Butyrophenones		
Haldol	(Haloperidol)	3-50 mg
Dihydroindolones		
Moban	(Molindone)	15-225 mg
Dibenzodiazepines		
Clozaril	(Clozapine)	100-900 mg
Benzisoxazole		
Risperdal	(Risperidone)	2-10 mg
Thienobenzodiazepine		
Zyprexa	(Olanzapine)	5-20 mg
Phenolindole		
Serlect	(Sertindole)	12-24 mg
Dibenzothiazepine		
Seroquel	(Quetiapine)	75-750 mg (tentative)
Benzisothiazolyl		
⁹	(Ziprasidone)	40-200 mg (tentative)
Dihydrobutyrophenones		
Semao	(Penfluridol)	100 mg/wk
• long acting oral medicine		
• not yet approved in United States		
Orap	(Pimozide)	1-10 mg
Rauwolfian Alkaloids		
Serpasil	(Reserpine)	0,1-1 mg
Experimental Agents		
Propranolol		
Naloxone		
Apomorphine		
Lithium		
a-methyl-p-tyrosine		

Адаптировано по: Davis JM, Janicak PG, Lindon R et al. Neuroleptics and psychotic disorders. In: Coyle JT, Enna SJ, eds. Neuroleptics: neurochemical, behavioral and clinical perspectives. New York: Raven Press, 1983.

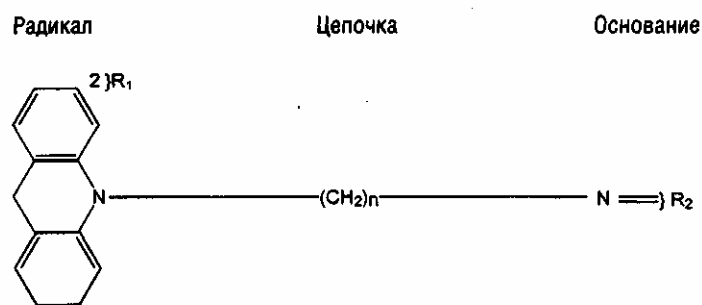


Рис. 5.1. Основным требованием для наличия антипсихотического действия типичных нейролептиков является расстояние между радикалом N_{10} и атомом N в основной цепи, которое должно быть равным как минимум трем углеродным цепям ($n = 3$); соответствующие заместительные радикалы R_2 в основном определяют свойства химической группы, а радикал R_1 в месте A_2 определяет свойства конкретного соединения

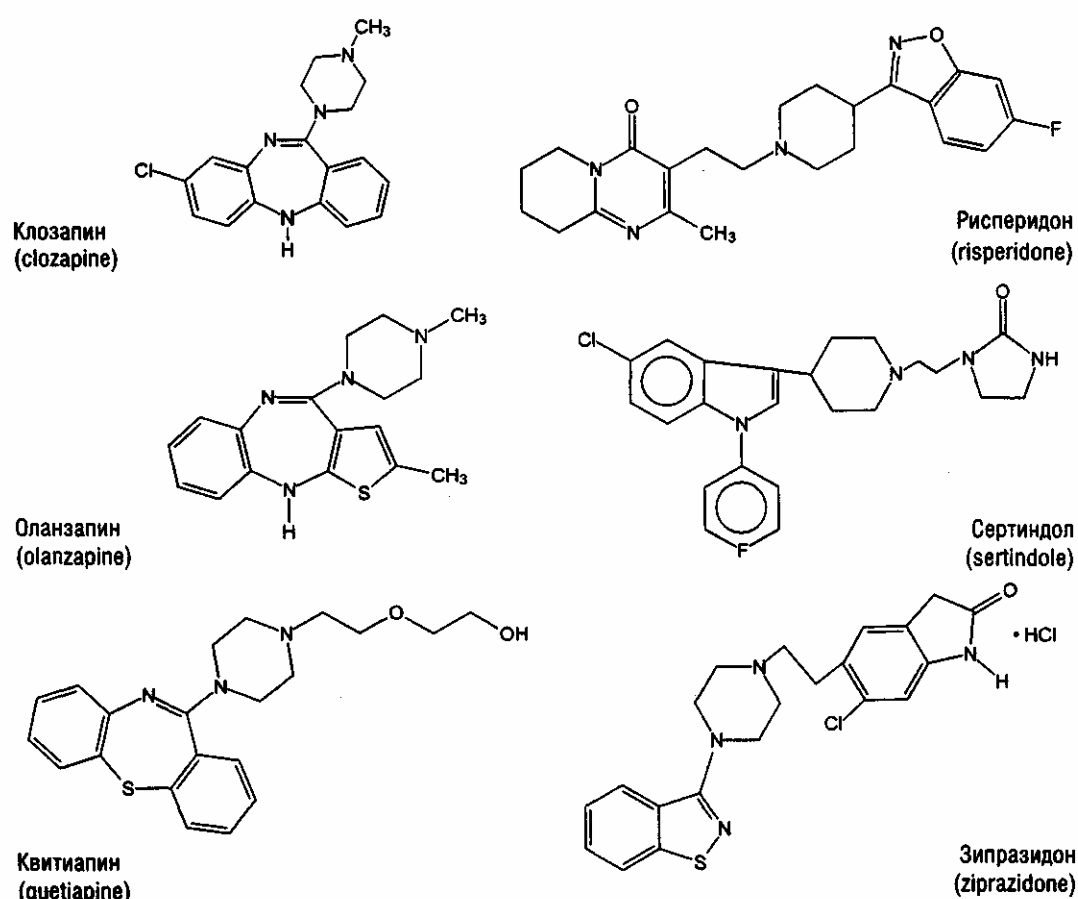


Рис. 5.2. Химические структуры антипсихотических препаратов нового поколения

Механизм действия

Общим знаменателем действия любых антипсихотических препаратов является блокада центральных дофаминовых (ДА) рецепторов, включая D_2 , D_3 , и D_4 . В результате появления экстрапирамидных реакций, в частности признаков паркинсонизма, является основным побочным эффектом большинства из этих лекарств. Но это также позволяет понимать механизм их действия. Настоящая болезнь Паркинсона вызывается недостаточностью дофамина в нигростриарной системе. В дальнейшем кристаллографические исследования показали, что конфигурация ХПЗ напоминает молекулу дофамина, чем может объясняться способность нейролептика блокировать рецепторы этого нейромедиатора. Лекарства с похожей структурой, не блокирующие ДА рецепторы (например, прометазин, имипрамин), не обладают антипсихотическим действием. Изомер флупентиксола, который блокирует ДА рецепторы, является эффективным антипсихотическим средством, а изомер, который не блокирует, — не эффективен [1]. Роль других представителей семейства дофаминовых рецепторов, D_1 и D_5 в развитии психозов еще не определена.

Важно отметить, что некоторые из новых атипичных антипсихотических препаратов при обычных клинических дозировках не вызывают экстрапирамидных побочных явлений.

Это важное наблюдение подтверждает предположение, что два указанных эффекта могут быть разделены. В целом понятие "нейролептическое средство" используется по отношению к лекарствам, которые имеют антипсихотическое действие и способны вызывать экстрапирамидные побочные эффекты. Но такие препараты, как клозапин, рисперидон, оланзапин, сертиндол и другие, являются антипсихотиками, не удовлетворяя понятия "нейролептик". Таким образом, в настоящее время термины "нейролептик" и "антипсихотик" не являются абсолютно синонимическими.

Доказательством основной роли ДА в любой патофизиологической теории происхожде-

ния психозов является тот факт, что антидофаминергические средства имеют положительное терапевтическое влияние на психотическую симптоматику, в то время как агонисты ДА вызывают или ухудшают существующую психотическую симптоматику. Более того, имеются свидетельства корреляции между клинической потенцией этих препаратов, результатами непосредственного измерения их способности связываться с D_2 рецепторами, моделированием поведения у животных и данными относительно блокады действия дофамина.

Эти представления подкрепляются также сведениями о действии других веществ, которые снижают активность дофамина. Так, при блокаде синтеза дофамина с помощью α -метил-р-тирозина уменьшается дозировка препарата, требуемая для появления антипсихотического эффекта (при этом кривая соотношения дозы — клинической реакции смещается влево). И наконец, такое вещество, как резерпин, обладает слабым антипсихотическим действием, так как вызывает истощение запасов дофамина в ЦНС.

ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИЕ ПРОВОДЯЩИЕ ПУТИ В ЦНС

В связи с представлениями о значении дофамина в формировании психоза мы считаем необходимым напомнить информацию о дофаминергических проводящих путях в ЦНС. Описаны следующие пять трактов:

- Стриарная система (А-9).
- Мезалимбическая система (А-10).
- Мезокортикальная система (А-10).
- Сетчаточная система.
- Нейрогипофизная система.

Последняя система представляет интерес в связи с повышением уровня пролактина, которое всегда ассоциируется с действием типичных нейролептиков.

Материалы посмертных вскрытий больных с истинной болезнью Паркинсона указывают на клеточную атрофию в стриарной системе (А-9)

и тем самым демонстрируют, что лекарственный паркинсонизм как побочный эффект нейролептиков связан с действием последних на этот тракт. Путем исключения было выдвинуто предположение, что появление психотической симптоматики связано с системой А-10. Имеются также данные, что клозапин избирательно блокирует некоторые дофаминергические тракты. Конкретнее, он вероятно действует на мезолимбическую дофаминергическую систему (А-10) и в то же время относительно нейтрален к стриарной системе (А-9), однако это требует дополнительных подтверждений. Продолжительный прием клозапина снижает уровень обмена в дофаминовых нейронах мезокортикального тракта А-10 и никак не отражается на активности нейронов нигростриарного тракта А-9. Напротив, типичные нейролептики снижают обмен как в нейронах А-9, так и А-10 [2].

Поскольку клозапин может блокировать определенные ДА рецепторы, его антипсихотические свойства могут соответствовать представлениям об антидофаминергическом механизме действия. Однако клозапин обычно не вызывает экстрапирамидной симптоматики, которая, вероятно, связана с системой А-9. По данным позитрон-эмиссионной томографии (ПЭТ) клозапин блокирует стриарные ДА рецепторы, но разрешающая способность этого метода не позволяет говорить о его действии на другие тракты ЦНС. Кроме того, небольшие дозы метоклопрамида, которые значительно снижают спонтанную активность ДА нейронов в системе А-9 и не имеют антипсихотического действия (за исключением очень высоких дозировок), могут вызывать позднюю дискинезию (ПД) и острые экстрапирамидные побочные явления.

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Другим способом оценки активности стриарной (А-9) или мезолимбической (А-10) систем являются нейрофизиологические исследования, включая уровень обмена этих нейронов. Одномоментный прием антипсихотических препаратов вызывает резкое повышение обмена в ДА нейронах, а применение агонистов дофамина

оказывает противоположное действие. В дальнейшем появляется определенная толерантность, и повышенный синтез ДА начинает снижаться по мере дальнейшего приема препарата, что подтверждается данными исследования спинномозговой жидкости и изучением срезов головного мозга у крыс. При длительном приеме лекарства происходит значительное уменьшение количества спонтанно активных дофаминергических нейронов (так называемая блокада области генерирования потенциала действия дофаминергических нейронов путем деполяризации). И сам процесс деполяризационной блокады, и антипсихотическое действие этих лекарств развиваются постепенно. Типичные нейролептические средства вызывают деполяризационную блокаду дофаминергических нейронов в нигростриарной и мезолимбической системах, тогда как атипичный антипсихотик клозапин вызывает процесс деполяризации только в мезолимбических и мезокортикальных дофаминергических нейронах.

Возможно, рабочая версия о том, что стриарная система имеет отношение только к экстрапирамидным явлениям (например, паркинсонические побочные явления, дистонии и поздняя дискинезия), а мезолимбическая и мезокортикальная системы связаны с развитием психотической симптоматики, является значительным упрощением. Большинство нейроанатомических исследований по определению дофаминергических трактов было проведено на крысах. У обезьян имеются дофаминергические тракты, которые или отсутствуют у крыс, или имеют существенные отличия, а в организме человека они могут отличаться от трактов как у крыс, так и у обезьян. Нейрофармакология антипсихотических препаратов может оказаться достаточно сложной с учетом того, что ни мезолимбически-мезокортикальная, ни стриарная системы не являются гомогенными образованиями, а могут состоять из различных подсистем.

ДОФАМИНОВЫЕ АУТОРЕЦЕПТОРЫ

Существуют также дофаминергические пресинаптические рецепторы (или ауторецепторы),

которые выполняют функцию отрицательной обратной связи. Эти ауторецепторы контролируют уровень концентрации нейромедиатора и по механизму обратной связи воздействуют на синтез и выброс дофамина. Таким образом, высокая межсинаптическая концентрация дофамина возбуждает ауторецепторы, которые после этого вызывают замедление синтеза и выброса дофамина. И наоборот, блокада постсинаптических рецепторов ведет к положительной обратной связи, при которой:

- Активируется *тирозин гидроксилаза* в пресинаптическом дофаминергическом нейроне.
- Увеличивается *синтез* дофамина.
- Увеличивается *уровень обмена*.
- Увеличивается уровень концентрации метаболитов дофамина, таких как *гомованилиновая кислота* (ГВК).

Дальнейшее усложнение картины заключается в том, что длительный прием нейролептиков ведет к сверхчувствительности ауторецепторов, при том, что как минимум один тракт — мезокортикальный, проецирующийся в префронтальные отделы коры, может не иметь таких ауторецепторов. Авторы провели предварительные исследования с однократной дозировкой апоморфина, который стимулирует пресинаптические дофаминовые ауторецепторы. При этом уменьшался синтез и выброс дофамина и, таким образом, апоморфин оказывал одномоментное ошутимое антипсихотическое действие [3,4].

УМЕНЬШЕНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Очень важно рассчитать время, необходимое для получения положительного эффекта в течение курса лечения. Это становится возможным при учете среднего времени адаптации к биохимическому и электрофизиологическому действию антипсихотических препаратов на дофаминергические системы. Первичный клинический эффект может быть виден спустя первые несколько часов после начала лечения. Затем улучшение нарастает линейно в течение

первых 14 дней, после чего эта кривая выравнивается.

Изменения концентрации ГВК (основного метаболита дофамина) в зависимости от длительности нейролептического лечения соответствуют теории, которая постулирует, что обмен этого вещества связан с постепенным уменьшением пресинаптического синтеза и высвобождения дофамина. Уменьшение ГВК в плазме соответствует нарастанию терапевтической эффективности антипсихотического препарата, однако периферические дофаминовые системы также могут влиять на уровень ГВК в плазме крови и моче. К тому же уровень концентрации ГВК в спинномозговой жидкости может не отражать динамику психотического процесса вследствие возможных различий в развитии толерантности в некоторых областях мозга. Необходимо подчеркнуть, что данные исследований спинномозговой жидкости и сыворотки крови у людей в целом соответствуют результатам исследований на животных, и все они демонстрируют сходные результаты блокады действия дофамина. В дальнейшем требуется установить, насколько эти данные соотносятся с биологическими механизмами психотических состояний.

ТОЛЕРАНТНОСТЬ

Представляется весьма существенным вопрос, насколько развитие толерантности является ответом на антипсихотическое действие этих препаратов. Например, Sharma и др. (1993) обнаружили, что психотические больные с отсутствием толерантности значительно хуже реагируют на антипсихотические препараты, в отличие от больных, у которых эта толерантность впоследствии развивается [5]. Они также отметили более раннее начало болезни и выраженную резистентность к терапии у больных с низкой толерантностью. Хотя биохимическая и электрофизиологическая толерантность (т. е. возврат к обычному уровню ГВК и устранение деполяризации соответственно) развивается в большинстве дофаминовых систем, но все-таки не во всех. Так, префронтальную и сингулярную области коры головного мозга можно не учи-

тывать в плане толерантности из-за отсутствия ауторецепторов в трактах. Имеются также свидетельства, что у приматов не во всех областях мозга развивается биохимическая толерантность к повышению ГВК, вызванному действием нейролептиков. Таким образом, в некоторых областях коры головного мозга (cingулярной, дорзофронтальной и орбитофронтальной) при длительном применении нейролептиков сохраняется повышенный уровень ГВК. При посмертных вскрытиях у больных, получавших длительное время нейролептики, был обнаружен высокий уровень ГВК в некоторых зонах коры, таких как cinguлярная и перифальциформная. Также интересно, что стрессовое воздействие и агонисты бензодиазепиновых рецепторов могут избирательно стимулировать дофаминовые нейроны только в мезопрефронтальной зоне коры.

Можно получить изображение стриатума у больных, находящихся в психотическом состоянии, с помощью ПЭТ и изотопов, блокирующих D₂ рецепторы. В одном из исследований с применением ПЭТ приводятся данные, что у больных шизофренией, еще не получавших лекарственных препаратов, манифестация болезни совпадает с увеличением количества дофаминовых D₂ рецепторов, но другое аналогичное исследование этого не подтвердило [6,7]. К определенным выводам на основании этих исследований прийти трудно, так как в основе их лежали разные допущения, использовались разные лиганды рецепторов и выборки в обоих случаях были незначительными. И наконец, было показано, что при проведении ПЭТ у больных, получавших антипсихотические препараты в терапевтических дозировках, все эти препараты (включая клозапин, рисперидон, суль-пирид) вызывают блокаду D₂ рецепторов в стриатуме [8].

ПОВЫШЕНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Если снижение дофаминергической активности положительно сказывается на психотической симптоматике, то к чему ведет ее повышение?

Потенцирование дофамина различными путями ведет к стимулированию параноидной симптоматики, галлюцинаций и других психотических проявлений. Например:

- *L-Дона* (3,4-дигидроксифенилаланин), преобразующееся в организме в дофамин, может вызывать осложнения в виде психотической симптоматики.
- *Амантадин* — дофаминергический препарат, также вызывает психотическую симптоматику.
- Такие *стимуляторы*, как амфетамин и метилфенидат, потенцирует высвобождение дофамина, а кокаин влияет на его обратный захват, что в обоих случаях приводит к увеличению концентрации дофамина в синапсе и вызывает параноидные симптомы у некоторых наркоманов.
- Бромкриптин, апоморфин, лизорид и другие *прямые агонисты дофамина* ослабляют проявления болезни Паркинсона, а в больших дозировках могут вызвать психотические реакции.

Большие дозы амфетамина, кокаина и других симпатомиметиков могут вызывать острые параноидные реакции либо спонтанно у наркоманов, либо в экспериментальных условиях у здоровых добровольцев. Например, введение большой дозы амфетамина часто вызывает параноидную симптоматику в течение нескольких часов. Частый прием небольших доз на протяжении нескольких дней также может вызывать параноидную психотическую реакцию. Длительность психотического эпизода обычно соответствует времени, в течение которого фармакологическое средство присутствует в организме.

Дополнительные доказательства предоставляют результаты исследований, указывающие на повышение активности дофамина у больных с психотической симптоматикой. Внутривенное введение незначительной дозы метилфенидата (например, 0,5 мг/кг веса) может вызвать явное обострение текущего эпизода шизофрении [9]. Для сравнения: назначение таких дозировок обычно не приводят к появлению психотических симптомов у здоровых людей или у больных в состоянии ремиссии. Явление ухуд-

шения текущего психотического эпизода может быть качественно отличным от процесса появления параноидной реакции у здоровых лиц. Некоторые существующие психотические признаки ухудшаются (например, ухудшение кататонии у кататонического больного), но у больных без параноидной симптоматики не появляются качественно новые для них параноидные симптомы. В этом отношении метилфенидата — более мощный препарат, чем декстро-амфетамин, что соответствует представлениям об усилении психотических признаков при высвобождении норадреналина и дофамина из внутриклеточных, резерпинчувствительных хранилищ центральных нейронов [10].

В заключение необходимо указать, что повышенная чувствительность к пробной дозировке амфетамина у больных в состоянии ремиссии является предиктором вероятного обострения [И].

ДРУГИЕ ПРОВОДЯЩИЕ ПУТИ

Любопытно, что назначение физостигмина, повышающего содержание ацетилхолина в головном мозге, предшествующее приему метилфенидаты, предотвращает провокацию обострения. Это указывает, что ухудшение состояния является следствием дофаминергического—холинергического дисбаланса [12]. Тем не менее физостигмин сам по себе не редуцирует психотическое состояние. Это показывает, что на основной процесс не влияет простое изменение холинергического тонуса. Совсем недавно появилось сообщение о том, что никотиновые холинергические рецепторы играют важную роль в подавлении чувствительности к внешним шумовым раздражителям. Это наблюдение имеет отношение к описанному снижению избирательности к сенсорным стимулам у больных шизофренией [13].

Другие системы (нейротрансмиттерные, нейропептидные, нейрогормональные) могут также выполнять основную или опосредующую роль в механизме формирования психоза (см. табл. 5.2 и 5.3). В дополнение к дофамину, указывается на значение следующих веществ:

- Серотонина.
- Норадреналина.
- ГАМК.
- Глутамата.
- Нейропептидов.

Действительно, ведущей гипотезой относительно того, почему новые препараты значительно реже вызывают экстрапирамидные расстройства и, вероятно, лучше действуют на негативную симптоматику, является представление о более мощном воздействии на серотониновые рецепторы 5-HT₂ типа. Таким образом, соотношение блокады 5-HT₂/D₂ становится важным показателем потенциальной "атипичности" препарата. [14, 15]. Кроме того, новые антипсихотические препараты отличаются от типичных нейролептиков по профилю действия на нейрорецепторы. Например, клозапин

Таблица 5.2.
Новые средства фармакотерапии психотических состояний, классифицированные по способу биохимического действия*

СИСТЕМА ДОФАМИНА

Неспецифические D₂ антагонисты, например,

Типичные нейролептики Клозапин

Специфические D₂ антагонисты, например,
Бензамиды **Супиприд** Раклоприд

D₁ антагонисты, например,
SCH 23390 SCH 39166

D₂ антагонист/агонист пресинаптических дофаминовых ауторецепторов, например, OPC-14597

Частичный D₂ агонист, например, SDZ
HDC912 Тергурид

СИСТЕМА СЕРОТОНИНА

Неспецифические 5-HT₂ антагонисты, например,

Типичные нейролептики Клозапин

Специфические 5-HT₂ антагонисты, например,
Ритансерин

СИСТЕМА ДОФАМИН/СЕРОТОНИН Специфические 5-HT₂ / D₂
антагонисты, например, **Рисперидон**

* *Жирным шрифтом Выделены средства, доступные для клинического применения в Соединенных Штатах или в других странах.*

Таблица 5.3.
Профиль действия на рецепторы атипичных антипсихотических препаратов

Рецептор	Клозапин	Рisperидон	Оланзапин	Сертиндол	Кветиапин	Зипразидон
D ₁	сильное	слабое	сильное	среднее	слабое/среднее	слабое
D ₂	слабое	сильное	сильное	сильное	слабое/среднее	сильное
D ₃		сильное	сильное			сильное
D ₄	сильное	сильное	сильное		нет	среднее
D ₆		среднее				
D ₇		сильное				
5-HT _{1A}				слабое	слабое/среднее	сильное
5-HT _{2A}	сильное	сильное	сильное	сильное	слабое/среднее	очень сильное
5-соотношение	сильное	сильное	сильное	сильное	сильное	очень сильное
5-HT _{2C}	сильное					сильное
5-HT ₃	сильное		сильное	слабое		очень слабое
5-HT _{1D}						сильное
5-HT ₆	сильное		сильное			сильное
5-HT ₇		сильное				сильное
Альфа ₁	среднее/сильное	сильное	среднее/сильное	среднее/сильное	среднее/сильное	среднее
Альфа ₂	среднее	сильное	слабое	слабое	среднее/сильное	очень слабое
Гистамино-вые ₁	сильное	сильное	сильное	слабое	сильное	среднее
Мускариновые ₁	сильное		сильное	очень слабое	нет	очень слабое

(Clozaril) — производное дибензотиазепина — имеет сродство к ряду нейромедиаторных рецепторов, включая некоторые серотониновые рецепторы (5-HT_{1C}, 5-HT₃, 5-HT₆ и 5-HT₇), которые могут модулировать активность дофамина и тем самым формировать атипичное действие этого препарата. Кроме того, клинически эффективные дозы клозапина, вероятно, действуют как антагонисты рецепторов 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} [16]. Возникающее в результате повышение ко-эффективности 5-HT₂/D₂ лежит в основе уникальности антипсихотической эффективности клозапина [17]. В клинических дозировках клозапин имеет несколько более низкую аффинность к D₂ рецепторам, что и определяет его свойство практически не вызывать экстрапирамидную симптоматику и очень незначительно влиять на нейроэндокринную систему [18,19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Все клинически эффективные антипсихотические препараты блокируют активность дофаминовых рецепторов. Далее, стимуляция этого

нейротрансмиттера может вызывать появление психотической симптоматики или усиливать существующие психотические симптомы. Атипичные средства дифференцировано действуют на другие системы (например, 5-HT), что отличает их от предшествующих типичных нейролептических препаратов. Они также избирательно направлены на определенные дофаминовые тракты, которые могут иметь отношение к появлению патологического состояния и практически не затрагивают те тракты, которые ответственны за формирование нежелательных побочных эффектов (например, поздняя дискинезия, экстрапирамидные побочные симптомы).

ЛИТЕРАТУРА

1. Johnstone EC, Crowe TJ, Frith CD, Carney MWP, Price JS. Mechanism of the antipsychotic effect in the treatment of acute schizophrenia. *Lancet* 1978; 1: 848.
2. Meltzer HY. Role of serotonin in the action of atypical antipsychotic drugs. *Clin Neurosci* 1995; 3: 64-75.

3. Smith RC, Tamminga C, Davis JM. Effect of apo-morphine on schizophrenic symptoms. *J Neural Transm* 1977; 40 (2): 171-176.
4. Schaffer MG, Davis JM, Tamminga CA. Apomor-phine's antipsychotic activity. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 927.
5. Sharma RP, Javaid JL, Janicak PG, Davis JM, Faull K. Homovanillic acid in the cerebrospinal fluid: patterns of response after four weeks of neuroleptic treatment. *Biol Psychiatry* 1993; 34 (3): 128-134.
6. Sedvall GC, Farde L, Persson A, Wiesel F. Imaging of neurotransmitter receptors in the living brain. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 995-1005.
7. Wong DF, Wagner HN, Tune LE, et al. Positron emission tomography reveals elevated D-2 dopamine receptors in drug naive schizophrenia. *Science* 1986; 234: 1558-1563.
8. Farde L, Wiesel FA, Holldin C, Sedvall G. Central D2 dopamine receptor occupancy in schizophrenic patients treated with antipsychotic drugs. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45: 71-76.
9. Sharma RP, Javaid JL, Pandey GN, Janicak PG, Davis JM. Behavioral and biochemical effects of methylphenidate in schizophrenic and non-schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1991; 30: 459-466.
10. Lieberman JA, Kane JM, Gadaleta D, Brenner R, Lesser MS, Kinon B. Methylphenidate challenge as a predictor of relapse in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 633-638.
11. Angrist B, Preselow E, Rubinstein M, Wolkin A, Rotrosen J. Amphetamine response and relapse risk after depot neuroleptic discontinuation. *Psychopharmacology* 1985; 85: 277-283.
12. Janowsky DS, El-Yousef MK, Davis JM. Antagonistic effects of physostigmine and methylphenidate in man. *Am J Psychiatry* 1973; 130: 1370-1376.
13. Leonard S, Adams C, Breese CR, et al. *Schizophrenia Bull* 1996; 22: 431-445.
14. Davis JM, Janicak PG, Ayd FA, Preskorn SH. Advances in the pharmacotherapy of psychotic disorders. In: Janicak PG, ed. *Principles and practice of psychopharmacotherapy update 1*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1994.
15. Ayd FJ, Janicak PG, Davis JM. Advances in the pharmacotherapy of psychotic disorders II: the novel antipsychotics. In: Janicak PG, ed. *Principles and practice of psychopharmacotherapy update 5*. Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1997.
16. Meltzer HY. Pre-clinical pharmacology of atypical antipsychotic drugs: a selective review. *Br J Psychiatry* 1996; 168 (Suppl 29): 23-31.
17. Meltzer HY, Matsubara S, Lee LC. Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D₁, D₂ and serotonin₂ pKi values. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 25: 238-246.
18. Kapur S. 5-HT₂ antagonism and EPS benefits: is there a causal connection? *Psychopharmacology* 1996; 124: 35-39.
19. Meltzer HY, Goode D, Schyve P, et al. Effect of clozapine on human serum prolactin levels. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 1550-1555.

Влияние на поведение и познавательные функции

Некоторые авторы пытались оценить действие антипсихотических препаратов на расстройства поведения и познавательных функций при шизофрении. Типичная, но неспецифическая продуктивная симптоматика, такая как галлюцинации и бред, под действием антипсихотических средств уменьшалась (табл. 5.4). Назвать эти препараты антишизофреническими нельзя,

поскольку они обладают положительным действием и при таких различных расстройствах, как психотический вариант депрессии или мании, поздней парафрении и органических психозах. Коль скоро нейролептики устраняют симптомы, характерные для психотических состояний в целом, то правильно будет называть эти препараты антипсихотическими.

Таблица 5.4.
Влияние нейролептических средств на симптомы шизофрении*

Классификация симптомов шизофрении по Блейлеру	VA исследование 1	VA исследование 3	Kuriland, 1962	NIMH-PSC исследование 1	Gorham and Pokorny, 1964 в сравнении с групповой психотерапией
Основные симптомы					
Расстройства мышления	++	++	++	++	++
Уплотненный аффект—индифферентность				++	+
Ограничение социальных контактов—психическая ретардация	++	++	0	++	++
Аутистическое поведение—манерность	++	++	0	++	+
Дополнительные симптомы					
Галлюцинации	++	++	+	+	0
Паранойд	0	++	0	+	+
Идеи величия	0	0	0	0	+
Враждебность—агрессивность	++	++	ГР	+	+
Недоступность—отсутствие сотрудничества	++	++	ГР	++	++
Нешизофреническая симптоматика					
Тревога—напряжение—ажитация	0	0	ГР	+	0
Виновость—депрессия	++	0	0	0	0
Деориентировка				0	
Соматизация					0

* ++ — значительная разница выраженности симптома в основной и контрольной группах; + — существенная, но менее значительная, разница; 0 — нет преимуществ в основной группе; ГР — регрессионная гетерогенность, обнаруживаемая при ковариантном анализе указанных единиц измерения (что делает несостоятельным статистический подсчет, но не означает отсутствия терапевтического эффекта).

Тяжелые психические заболевания существенно меняют личностные особенности больного. Результаты контролируемых научных исследований показывают, что антипсихотические препараты нормализуют процесс мышления больного. Иногда звучат заявления, что принудительное назначение этих препаратов нарушает право больного на свободу слова.

Фактически развитие психотического состояния означает, что "нормальное" мышление становится разобщенным, паралогичным, хаотичным, разорванным, парадоксально ригидным и часто манифестирует в виде причудливых идей и речи. Бредовые идеи занимают доминирующее положение и могут сочетаться со слуховыми или зрительными галлюцинациями.

Данные нескольких исследований свидетельствуют о значительном улучшении познавательной деятельности на фоне лекарственной

терапии. Седативные свойства некоторых лекарств отнюдь не нейтрализуют их способность нормализовать нарушения мышления. Основное действие заключается в том, что познавательные процессы больного улучшаются, постепенно приближаясь к доболезненному уровню. Антипсихотические препараты могут активировать ослабленные или запаздывающие процессы возбуждения. Следовательно, применение термина "транквилизатор" в данном случае будет неправомерно. Эти препараты, в истинном смысле, не вызывают транквилизации у психотических больных или здоровых лиц. Фактически здоровые люди, будучи представителями контрольных групп и принимая препараты, находят их действие неприятным для себя. Соответствующая аналогия может быть приведена с действием аспирина, который снижает повышенную температуру, но обычно не влияет на температуру нормальную. Другим

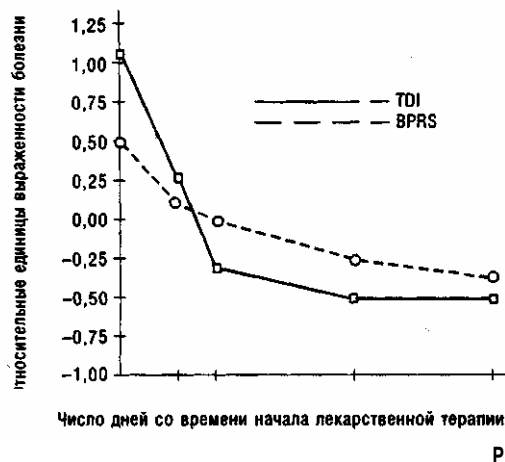


рис. 5.3. Влияние нейролептиков на симптомы расстройства мышления и поведения при шизофрении. Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS (Краткая психиатрическая оценочная шкала); Thought Disorder Index — TDI (Индекс расстройства мышления). (Воспроизведено с разрешения Davis JM, Baxter JT, Kane JM. Antipsychotic drugs. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. Comprehensive textbook of psychiatry, 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1989; 1604.)

примером может служить инсулин, который восполняет внутреннюю недостаточность и нормализует уровень глюкозы у больных диабетом. Точно так же антипсихотические препараты нормализуют познавательные процессы и поведение.

В 1977 году Spohn и коллеги изучали действие этих препаратов у 40 длительно болеющих, у которых был обязательный 6-недельный период вымывания с приемом плацебо, а затем по принципу случайной выборки им назначался ХПЗ или плацебо [1]. В отличие от больных, получавших плацебо, в группе получавших ХПЗ было отмечено:

- Повышение способности к концентрации.
- Уменьшение повышенной оценки и времени фиксации при выполнении перцептуальных задач.
- Повышение точности представления о воспринимаемом явлении.

Общим показателем была способность больного адекватно выполнять соответствующую задачу. В группе больных, получавших лекарство, были также менее выражены нарушение внимания, снижение процессов

обработки информации и вегетативная дисфункция.

В другом исследовании положительное изменение симптоматики шизофрении под действием лекарств оценивалось с использованием BPRS (Шкала краткой психиатрической оценки) и индекса расстройства мышления Holtzman—Johnstone, который оценивает реакции на стандартизированные стимулы, например, тест Роршаха и тест Векслера — шкала интеллекта для взрослых [2]. Каждая реакция в рамках этого индекса была вслепую категоризирована для того, чтобы определить количественно уровень нарушения мышления, которое заметно улучшилось на фоне соответствующей терапии по сравнению с периодом до лечения. К тому же расстройства мышления уменьшились в той же степени и в течение того же периода времени, что и другие симптомы (рис. 5.3)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Допущение, что действие антипсихотиков осуществляется (по крайней мере, частично) путем блокады дофаминовых рецепторов, не объясняет, каким образом эта блокада приводит к уменьшению психотической симптоматики. Но ясно одно — их действие намного более обширно, чем только купирование психомоторного возбуждения. Типичные нейролептические средства эффективны в первую очередь по отношению к продуктивной симптоматике. Новые препараты могут также подавлять мезокортикальные дофаминовые нейроны, которые в свою очередь повышают функции лобной доли коры головного мозга, чем, возможно, объясняется способность рисперидона и клозапина влиять на негативную симптоматику. Такое действие также соответствует гипотезе о том, что дорсально-латеральные префронтальные отделы коры головного мозга в основном ответственны за формирование негативных признаков, тогда как передне-cingулярная и лимбическая системы — более классических или "позитивных" (продуктивных) симптомов (табл. 5.5) [3]. Признаки шизофрении должны обозначаться клиническими терминами хотя бы пото-

Таблица 5.5.
Шизофрения: Симптомокомплексы

Психотический комплекс
Галлюцинации
Бредовые идеи
Комплекс расстройств когнитивных функций
Диссоциативное мышление
Дезорганизация мыслей
Нарушение внимания
Комплекс негативной симптоматики (дефицитарный синдром)
Первичный
Вторичный, например,
Дисфория
Нейролептический дефицитарный синдром (НДС)

му, что ни причина самой шизофрении как болезни, ни антипсихотическая сущность антидофаминового действия пока не известны. Данные ПЭТ исследований при обсессивно-компульсивных расстройствах (ОКР) показывают увеличение активности в базальных ядрах, что может

продлевать период активности навязчивых представлений. Аналогично можно представить, что антипсихотические препараты, так же действуя на базальные структуры, поддерживают определенные сформировавшиеся стереотипы мышления в активном состоянии, что позволяет влиять на них и относительно их нормализовать. Практическим результатом фармакотерапии является снижение интенсивности психотической симптоматики во всех ее аспектах, включая нарушения мышления, недостаточность внимания и неадекватность поведения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Spohn HE, Lacousiere R, Thompson K, Coyne L. Phenothiazine effects on psychological and psychophysiological dysfunction in chronic schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 1977; 34:633.
 2. Hurt SW, Holzman PS, Davis JM. Thought disorder. Arch Gen Psychiatry 1983; 40: 1281-1285.
 3. Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, et al. Symptoms of schizophrenia: methods, meanings, and mechanisms. Arch Gen Psychiatry 1995; 52: 341-351.
-

Лечение острого психотического состояния

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АКТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Нейролептики

Большинство исследований с использованием двойного слепого метода, направленных на оценку эффективности антипсихотических средств, показывают преимущество последних по сравнению с плацебо при лечении острых и хронических психотических расстройств (прежде всего шизофрении). В некоторых из этих работ оцениваемая дозировка была слишком низкой для проявления действия препарата, но в тех случаях, когда она была адекватной,

эти средства всегда превосходили плацебо. Улучшения в группе больных, получавших лекарственные препараты, были весьма значительными как по степени изменения состояния (по категориям: ухудшение, без изменений, незначительное улучшение, значительное улучшение), так и по качеству сформировавшейся ремиссии (по категориям: полная ремиссия, с минимальными остаточными проявлениями симптоматики, менее выраженное болезненное состояние, болезненное состояние средней степени выраженности, выраженное болезненное состояние). В табл. 5.6 представлены результаты совместной научно-исследовательской работы под эгидой Национального института пси-

Таблица 5.6.
Эффективность антипсихотических препаратов*

Качество ремиссии	Степень изменений	Больные, принимавшие лекарство, %	Больные, принимавшие плацебо, %
Сформировавшаяся ремиссия	Очень значительное улучшение	16	1
Наличие только пограничных остаточных симптомов	Улучшение	29	11
Улучшение с умеренными остаточными симптомами	Улучшение	16	10
Болезненное состояние средней тяжести	Незначительное улучшение	31	31
Болезненное состояние средней тяжести	Без улучшения	6	15
Тяжелое болезненное состояние	Ухудшение	2	33

* Взято из: Cole JO, Daw's JM. Antipsychotic drugs. In: Bellak L, Loeb L, eds. *The schizophrenic syndrome*. New York: Grune & Stratton. 1969; 478-568.

хического здоровья (NIMH), которые объединяют оба варианта оценки [1,2]. В обобщенном виде эти результаты выглядят следующим образом:

- Состояние полной ремиссии или очень значительного улучшения наблюдалось у 16% больных в группе получавших лекарственную терапию, по сравнению со всего лишь 1% в группе принимавших плацебо.
- У 29% больных, принимавших лекарственные средства, и у 11% — из группы плацебо было отмечено улучшение с проявлениями только пограничной симптоматики.
- У 16% больных основной группы и у 10% — группы плацебо было отмечено улучшение с умеренной остаточной симптоматикой.
- У 8% больных на фоне активной лекарственной терапии отмечались *неудовлетворительные результаты* (описываемые как отсутствие улучшения или же прежнее болезненное состояние), по сравнению с 48% больных, получавших плацебо.
- Состояние ухудшилось за 6-недельный период только у 2% больных, получавших нейролептические средства, и у 33% больных, принимавших плацебо.
- *Наибольшие различия* между группами больных с активными назначениями и с плацебо отмечены на обоих полюсах данного континуума полученных результатов.

В данных исследованиях было также обнаружено, что при назначении плацебо часто в течение шести недель вновь возникают симптомы шизофрении, в то время как применение антипсихотических препаратов предотвращает ухудшение состояния. Heinz Lehmann в целях описания свойства фенотиазинов предотвращать возобновление психотической симптоматики предложил термин "психостатическая способность" [3].

Наиболее выраженный терапевтический эффект у тяжелых психотических больных в процессе лечения этими препаратами (рис. 5.4) проявляется в течение первых шести недель, хотя дальнейшее улучшение может быть выявлено и значительно позже (например, при лечении клозапином). При этом улучшение у некоторых больных наступает очень быстро в течение нескольких дней, а у других — развивается постепенно на протяжении нескольких месяцев. Не имеется никаких доказательств существования клинической толерантности, поскольку, если бы она формировалась, то в процессе лечения приходилось бы наращивать дозировки препаратов. Исследования с использованием фиксированной дозировки препарата показали, что эффективность препарата остается неизменной в течение всего курса лечения. Более того, спустя несколько недель лечения больным не только не требуется увеличивать

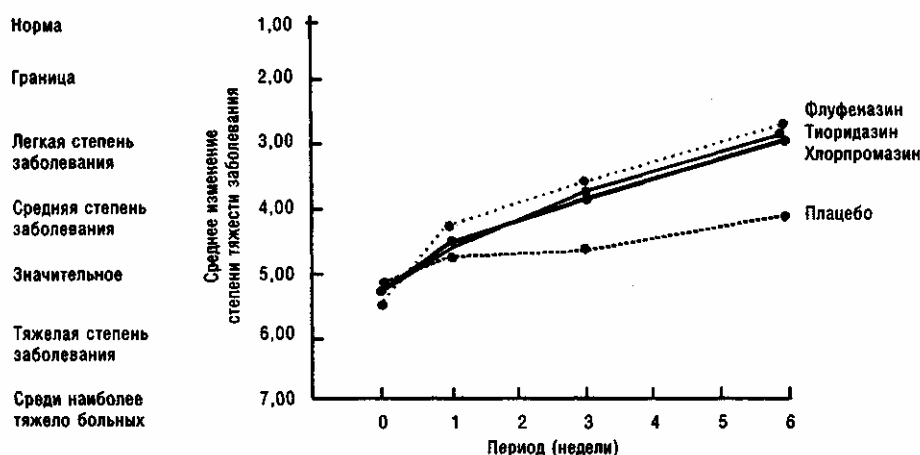


Рис. 5.4. Изменения степени тяжести заболевания в процессе лечения фенотиазинами (Воспроизведено по разрешению Cole JO, Davis JM. Antipsychotic drugs. In: Bellak L, Loeb L, eds. The schizophrenic syndrome. New York: Grune & Stratton, 1969; 478–568)

дозировки препарата, а наоборот — приходится их понижать. Совершенно ясно также, что антипсихотические препараты не вызывают формирования зависимости, как в случае употребления барбитуратов, стимуляторов или наркотиков.

Стремление биохимиков разработать либо более эффективные препараты, либо препараты с меньшим количеством побочных свойств привело к синтезированию ряда новых химических соединений. Доклинические испытания на животных проводятся для того, чтобы выбрать потенциально наиболее полезное лекарственное средство. При этом подбираются профили фармакологических свойств, которые отражают различные варианты блокады дофамина или других нейротрансмиттерных систем (например, 5-НТ). Эти исследования, как было отмечено выше в этой главе, привело к разработке нескольких новых классов лекарств.

Тут же возникает вопрос, превосходят ли препараты этих классов хлорпромазин в лечении типичного больного или специфической диагностической подгруппы больных или в лечении определенных психопатологических признаков.

Все типичные нейролептики, за исключением промазина и мепазина, несомненно, превосходят плацебо или неспецифические се-

дативные средства (например, фенобарбитал; см. табл. 5.7—5.10). Контролируемые испытания хлорпромазина в сравнении с мепазинном и

Таблица 5.7.
Сопоставление эффективности нейролептических средств при шизофрении в контролируемых испытаниях*

Лекарственное средство	Число исследований, в которых препарат	
	более эффективен, чем плацебо	равен по эффективности плацебо
Хлорпромазин	55	11
Резерпин	20	9
Трифлупромазин	9	1
Перфеназин	5	0
Прохлорперазин	7	2
Трифлюоперазин	16	2
Флуфеназин	15	0
Бутаперазин	4	0
Тиоридазин	7	0
Мезоридазин	3	0
Карфеназин	2	0
Хлорпротиксен	4	0
Тиотиксен	2	0
Галоперидол	9	0
Пимозид	2	2
Молиндон	1	0
Локсапин	5	1
фенобарбитал	0	3

*Адаптировано по: Klein D, Davis JM. *Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1969; 54.

Таблица 5.8.
Сопоставление современных нейролептиков с плацебо при активной терапии шизофрении

Лекарственное средство	Число исследований	Число больных	Число больных, %, реагировавших			Среднее квадратическое	I
			на лекарство	на плацебо			
Локсапин/плацебо	5	197	61	34	27	16,8	4×10^{-5}
Молиндон/плацебо	1	29	20	0	20	3,12	0,08

Таблица 5.9.
Сопоставление эффективности антипсихотических средств с фенobarбиталом при активной терапии шизофрении

Число исследований	Число больных	Число больных,	%, реагировавших	«. Различие	Среднее % квадратическое	Значение p отклонение
		на антипсихотик	на фенobarбитал			
2	153	50	14	36	17,4	3×10^{-5}

Таблица 5.10.
Эффективность антипсихотических средств по отношению к хлорпромазину, тиоридазину и трифлуоперазину*

Лекарственный препарат	Более эффективен, чем хлорпромазин	Эффект равный	Менее эффективен, чем хлорпромазин
Мепазин	0	0	4
Промазин	0	2	4
Трифлупромазин	0	10	0
Перфеназин	0	6	0
Прохлапропазин	0	10	0
Трифлуоперазин	0	11	0
Бутаперазин	0	2	0
Тиоридазин	0	12	0
Мезоридазин	0	7	0
Флуфеназин	0	9	0
Карфеназин	0	2	0
Ацетофеназин	0	1	0
Тиопропазайт	0	1	0
Хлорпромазин	0	6	0
Тиотиксен	0	4	0
Галоперидол	0	4	0
Молиндон	0	6	0
Локсапин	0	14	1
Фенobarбитал	0	0	6
	Более эффективен, чем тиоридазин	Эффект равный	Менее эффективен, чем тиоридазин
Мезоридазин	0	2	0
Карфеназин	0	1	0
Галоперидол	0	2	0
Пиперацетазин	0	3	0
	Более эффективен, чем трифлуоперазин	Эффект равный	Менее эффективен, чем трифлуоперазин
Мезоридазин	0	1	0
Карфеназин	0	3	0
Ацетофеназин	0	1	0
Бутаперазин	0	3	0
Хлорпромазин	0	1	0
Галоперидол	0	4	0

* Адаптировано по: Klein D, Davis JM. *Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1969; 59.

Таблица 5.11.

Сравнение клозапина со стандартными антипсихотическими препаратами при лечении шизофрении — активная терапия (отдельные исследования)*

Число больных	Число исследований	Число больных, %, реагировавших		Среднее квадратическое отклонение	Различие, % чesкое значение р
		на клозапин	на стандартный препарат		
1	25	85	75	10	
1	102	92	80	12	
1	216	70	57	13	
1	79	31	10	21	
1	267 ^a	30	4	26	
1	50	92	60	32	
6	739	57	36	21	41,7 1×10 ⁻¹⁰

"Kane F, Homgfeld G, Singer J, Mellzer H. Clozaril collaborative study group: clozapine for the treatment-resistant schizophrenic: a double blind comparison with chlorpromazine.. Arch Gen Psychiatry 1988; 45: 789-796.

промазином показали его превосходство, но терапевтическая эффективность всех других препаратов была эквивалентна хлорпромазину (табл. 5.11). В контролируемых исследованиях, где за стандартные препараты были взяты тиоридазин и трифлуоперазин, также было показано, что все другие нейролептики сопоставимы с этими стандартными препаратами (табл. 5.11). Время от времени появлялись тенденции отдавать предпочтение одному препарату перед другим. Однако, как правило, это не подкреплялось статистически значимыми данными, анализ которых в действительности свидетельствует об относительной равноценности всех препаратов. Более того, эти препараты одинаково влияют на одни и те же симптомы. Такое подобие является поразительным свидетельством в пользу теории о том, что все эти препараты имеют одинаковый механизм действия (блокада дофамина), а их различия в первую очередь относятся к профилю побочных свойств.

Пимозид, препарат, одобренный Комитетом по пищевым и лекарственным продуктам (FDA) для лечения болезни Туретта, благодаря своему свойству высокоспецифичного антагониста дофамина может представлять особый интерес, так как его побочное действие существенно меньше, чем галоперидола. В открытых исследованиях по лечению острых состояний при шизофрении этот препарат при адекватных дозировках был достаточно эффективен. Несколько исследований с использованием

двойного слепого метода при сравнении пимозид с типичными нейролептиками подтвердили его равную с ними эффективность в процессе поддерживающей терапии [4-9]. В сравнении с другими стандартными препаратами мы считаем этот препарат не менее эффективным, с таким же профилем побочных свойств, но, возможно, менее выраженных.

НОВЫЕ АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

Клозапин

Научные исследования рецепторного связывания

Клозапин является первым клинически эффективным антипсихотическим препаратом с атипичными свойствами [10,11]. Используя данные позитрон-эмиссионной томографии, Farde и соавт. показали, что у больных, принимающих нейролептические средства, происходит связывание 70-89% D₂ рецепторов в области стриатума. При этом препараты, которые чаще вызывают появление экстрапирамидных симптомов (ЭПС), имеют более высокий уровень связывания D₂ рецепторов (82±4% по сравнению с 74±4%). У больных, у которых уровень связывания остается ниже 75%, экстрапирамидная симптоматика не возникает [12]. Farde и соавт. показали затем, что уровень связывания D₂ рецепторов у клозапина (при суточной дозировке

125-600 мг) находится в пределах 20% и 67% [12,13]. Таким образом, редкое появление ЭПС при лечении клозапином может находить объяснение в том, что при терапевтических дозировках препарата уровень связывания D_2 рецепторов остается допороговым для формирования ЭПС. Поэтому для объяснения этого клинического феномена, возможно, и нет необходимости ссылаться на свойственный ему высокий уровень связывания 5-НТ_{2А} рецепторов [14]. В сравнении с типичными нейролептиками клозапин:

- Обладает более низкой аффинностью к D_2 рецепторам.
- Соответственно больше связывается с D_1 рецепторами.
- Избирательно действует на кортикальные и мезолимбические системы дофаминовых нейронов (больше, чем на нигростриарные и туберо-инфундибулярные).
- Блокирует 5-НТ₂ рецепторы.
- По-видимому, не вызывает ЭПС.
- Более широко воздействует на другие нейротрансмиттерные системы (норадреналина и ацетилхолина).
- В меньшей степени вызывает расстройство половой и репродуктивной функций.

Более чем 20-летний опыт использования клозапина показал, что он является эффективным:

- В активной и поддерживающей терапии шизофрении.
- При лечении психотических состояний как поддающихся, так и резистентных к терапии типичными нейролептиками.

v

- В терапии негативной симптоматики, в том числе, связанной с ЭПС [15,16].

Впрочем, из-за трудностей в дифференцировании первичной и вторичной негативной симптоматики необходим дальнейший анализ достоинств клозапина [17-19]. К тому же способность клозапина улучшать познавательные функции может иметь еще большее значение, чем его влияние на негативную симптоматику [19,20].

В одной из работ была отмечена положительная динамика симптоматики и повышение социального функционирования у 70% боль-

ных, ранее резистентных к обычной терапии в результате 18 месяцев лечения клозапином. В данной работе использовалась методика зеркального сравнения исследуемого терапевтического эффекта с результатами применения ранее у тех же больных типичных нейролептиков в течение аналогичного периода времени [22]. В другом исследовании у 96 ранее терапевтически резистентных больных после 2-летнего лечения клозапином отмечалось явное улучшение по таким показателям, как BPRS — общая шкала, подшкалы продуктивной и негативной симптоматики, Шкала оценки общего состояния (Global Assessment Scale — GAS), Шкала качества жизни (Quality of Life scores), трудоспособность, способность к самообслуживанию и самостоятельной жизни, число повторных госпитализаций [23].

Клозапин оказывал положительный эффект у больных шизоаффективным и биполярным расстройствами в маниакальном состоянии, устойчивых к предыдущему лечению [24], а также при болезни Паркинсона и других неврологических заболеваниях, при которых наблюдается психотическая симптоматика (например, болезнь Гантингтона). Несмотря на то что клозапин является эффективным средством при лечении психических расстройств позднего возраста, его применение в этой популяции больных достаточно ограничено в связи с антихолинергическими, седативными свойствами и действием на сердечно-сосудистую систему, а также потенциальную токсичность для костного мозга [25]. В одном из исследований было показано, что при лечении клозапином 12 психотических больных пожилого возраста (при максимальной суточной дозировке 300 мг) у 5 больных пришлось отменить лечение в связи с ортостатической гипотензией, у 1 больного развился агранулоцитоз и 1 — лейкопения [26].

Терапевтическая эффективность

Свидетельства эффективности данного препарата содержатся в одном двойном слепом исследовании с плацебо контролем и в шести других исследованиях со случайной выборкой и нейролептическими препаратами в качестве контроля [27-31; Sandoz, данные не опублико-

Таблица 5.12.

Сравнение клозапина со стандартными антипсихотическими препаратами при лечении шизофрении — активная терапия (обобщенные данные)

Число исследований	Число больных:	Число больных, %, реагировавших			Среднее квадратическое отклонение	Значение p
		на клозапин	на стандартный препарат	Различие, %		
Исследования в группах с незначительным различием						
4	422	31	45	15	10,4	0,001
Исследования в группах с выраженным различием						
2	317	40	12	28	39,6	3×10^{-10}

ваны]. При сравнении со стандартными антипсихотическими препаратами (такими, как хлорпромазин и галоперидол) было обнаружено, что клозапин обладает большей эффективностью (в трех исследованиях имелась статистическая значимость, а в двух — отмечались положительные тенденции ($p=0,10$)). При объединении результатов этих работ данные о преимуществе клозапина приобретали высокую статистическую значимость ($p=1 \times 10^{-10}$) (см. табл. 5.11 и 5.12).

Доказательства большей эффективности клозапина основываются на данных, полученных при исследованиях в больших выборках больных, когда относительно небольшое преимущество становится статистически значимым. Клозапин зарегистрирован более чем в двадцати странах мира, где накоплен значительный опыт его применения и опубликованы результаты ряда открытых испытаний, подтверждающих его эффективность.

Основным препятствием широкого применения клозапина, несмотря на преимущества по сравнению с традиционными нейролептиками и плацебо, а также возможность лечения больных, резистентных к обычной терапии, являются его побочные свойства. Наиболее серьезными, в частности, являются агранулоцитоз (приблизительно в 1% случаев) и судорожные приступы (обычно на высоких дозировках в 500–600 мг).

С учетом этих серьезных осложнений Lieberman и Капе рекомендуют его использование только в лечении психотических больных с четкими указаниями на резистентность к стандартным препаратам, а именно:

- Предшествующие неудачные попытки лечения как минимум тремя препаратами, из двух химически различных классов.

- Продолжительность этих попыток свыше *шести недель*.
- Использование *дозировок, эквивалентных 1000 мг хлорпромазина или выше*.
- *Лекарственный мониторинг или парентеральный способ введения*, гарантирующие отсутствие возможного ускоренного метаболизма или значительного первичного метаболизма.

Начальная дозировка препарата должна составлять 25–50 мг/сут с постепенным, для предотвращения ЭПС и гипотензии, наращиванием. Обычная терапевтическая дозировка составляет 300–500 мг/сут (максимально допустимая дозировка — 900 мг). Необходимая дозировка обычно достигается за 2–5 недель и должна поддерживаться несколько недель, после чего можно оценивать необходимость дальнейшего ее повышения. В этой связи Pergy и сотр. рекомендуют считать уровень в 350 нг/мл порогом терапевтической концентрации клозапина в плазме крови (так как у 64% больных терапевтический эффект возникает при концентрации выше и только у 22% — ниже этого уровня), что требует среднесуточной дозировки в 380 мг [32].

Рисперидон

Исследования рецепторного связывания

Рisperидон (Рisperдал) является производным бензисоксазола и имеет относительно высокое соотношение $5\text{-HT}_{2A}/D_2$, а также относительно низкую частоту возникновения слабо выраженных ЭПС при использовании клинически эффективных дозировок. Сравнение рисперидона и его активного метаболита 9-ОН-рисперидона

с другими новыми антипсихотическими препаратами по их способности связывать рецепторы *in vitro* и *in vivo* показало, следующее:

In vitro:

- *Рisperидон, 9-ОН-рисперидон и zipразидон* имеют наибольшее сродство к D₂ рецепторам человека.
- *Сертиндол и оланзапин* обладают более слабым действием в области D₂ рецепторов.
- *Клозапин и кветиапин* отличаются на два порядка меньшим сродством к D₂ рецепторам.
- *Клозапин* проявляет более высокое сродство к D₄, чем к D₂ рецепторам.
- У *кветиапина* абсолютно отсутствует сродство к D₄ рецепторам [33].

In vivo:

- *Рisperидон, 9-ОН-рисперидон, сертиндол и оланзапин* более активно связываются с 5-HT_{2A} рецепторами, чем с D₂ рецепторами.
- Для рисперидона соотношение потентности 5-HT_{2A}/D₂ равно 20.
- Наиболее высокая способность связывания 5-HT_{2A} рецепторов наблюдается у рисперидона и оланзапина.
- Оланзапин проявляет наиболее высокую потентность в связывании D₂ рецепторов.

Степень связывания этими соединениями адренергических α₁ рецепторов колеблется от высокой до средней, а такие препараты, как клозапин и сертиндол связываются с этими рецепторами даже в большей степени, чем с D₂ рецепторами. У клозапина наблюдается повышенная способность к связыванию H₁ рецепторов. А его способность к связыванию холинергических рецепторов равняется таковой в отношении D₂ рецепторов.

Характерное отличие рисперидона и 9-ОН-рисперидона от других новых препаратов заключается в преобладающем связывании 5-HT_{2A} рецепторов по сравнению с D₂ рецепторами, а также в более постепенном связывании D₂ рецепторов. Положительное влияние рисперидона на негативную симптоматику шизофрении, вероятно, можно отнести за счет его свойства преимущественно связывать 5-HT_{2A} рецепторы, а умеренное продолжительное соединение с D₂ рецепторами

достаточно для купирования продуктивной симптоматики. Предполагается, что низкая вероятность возникновения ЭПС является следствием сочетанного связывания 5-HT_{2A} и D₂ рецепторов (при отсутствии чрезмерной блокады D₂ рецепторов) [33-37]. Значение избирательной активности препарата преимущественно к 5-HT₇ по сравнению с 5-HT₆ требует дальнейшего выяснения.

Nyberg и соавт. впервые продемонстрировали *in vivo*, что рисперидон связывает центральные 5-HT₂ и D₂ рецепторы [38]. Однократная пероральная дозировка в 1 мг вызвала связывание приблизительно 60% (в диапазоне 45-68%) 5-HT₂ рецепторов во фронтальных участках коры и около 50% (в диапазоне 40-64%) D₂ рецепторов в стриатум на протяжении 4 и 7 ч соответственно. Эти данные свидетельствуют, что при суточной дозировке рисперидона в 4-10 мг связывание 5-HT₂ рецепторов должно быть очень значительным.

Процесс связывания D₂ рецепторов влечет за собой возникновение ЭПС при приеме антипсихотических препаратов. В целях получения *in vivo* характеристик связывания D₂ рецепторов Кариг и соавт. провели позитрон-эмиссионное томографическое исследование с использованием радиоизотопа [¹¹C]-раклоприда у девяти больных, получавших 2-6 мг рисперидона в сутки [39]. **Они обнаружили, что средний уровень связывания рецептора при дозе 2 мг был 66%, 4 мг - 73%, 6 мг - 79%.** У трех больных с наиболее высоким уровнем связывания наблюдалась слабая степень ЭПС, которая не требовала назначения антипаркинсонических средств. Эти результаты предполагают, что при суточных дозировках рисперидона в 4-6 мг связывание D₂ рецепторов достигает такого же уровня, как и у традиционных ней-ролептиков, и более высокого уровня, чем у клозапина. Это исследование и данные некоторых предыдущих работ указывают, что при значительном связывании D₂ рецепторов рисперидоном появляются ЭПС, однако их слабая выраженность показывает, что высокая степень сродства рисперидона к 5-HT₂ рецепторам препятствует развитию ЭПС. Клинические и лабораторные данные позволяют предположить, что

связывание 5-HT₂ рецепторов теряет свое модулирующее защитное действие, когда связывание D₂ рецепторов начинает превышать определенный порог. **Достоинство рисперидона, заключающееся в практическом отсутствии ЭПС, утрачивается по мере увеличения его дозировки и нарастания интенсивности связывания D₂ рецепторов. Таким образом, разница между терапевтическими дозировками препарата, при которых ЭПС не вызываются и вызываются, достаточно незначительна.** Кариг пришел к заключению, что "действие на 5-HT₂ преобразует ранее существовавшее понятие нейролептического порога для ЭПС в понятие "нейролептического коридора" [14]. Это обеспечивает "более широкий диапазон в назначениях выше терапевтического порога, но не гарантирует полного избавления от ЭПС".

Терапевтическая эффективность

Терапевтическая эффективность рисперидона была установлена в нескольких контролируемых испытаниях, проведенных в различных странах [40, 41]. В настоящее время опубликованы данные значительной части исследований клинической эффективности препарата, которые проводились как официальные предрегистрационные испытания. Вполне логично будет обобщить данные этих испытаний, используя мета-анализ, для того чтобы оценить эффективность рисперидона по сравнению с типичными нейролептиками. Для большинства лекарств взаимоотношение между дозировкой и клинической реакцией может быть выражено классической сигмовидной кривой. То есть по мере повышения дозировки препарата (или уровня его концентрации в плазме), включая пороговый уровень и вплоть до достижения плоской части графика, происходит усиление клинической реакции. Кривая соотношения дозы и клинической реакции становится плоской, как только дозировка возрастет достаточно для того, чтобы вызвать максимальный клинический ответ.

Вполне оправданным будет предположение о существовании терапевтического окна для рисперидона, так же, как оно предполагается у

типичных нейролептиков. Действительно, по результатам Североамериканского клинического испытания и Международного совместного исследования было получено подтверждение существования подобного окна. Оба исследования показали, что дозировки рисперидона в 4, 6 и 8 мг эффективнее, чем дозировки выше и ниже этого уровня.

Методика использования нескольких групп в исследовании статистически всегда предполагает более высокие результаты в одной группе по сравнению с другими. Существование подобного статистического артефакта может стать преимуществом при проведении мета-анализа (так называемое использование лучшего варианта), который может быть сразу направлен на изучение рисперидона именно в дозировке от 4 до 8 мг. Мы можем допустить, что дозировка в 4 мг или выше является достаточной для получения оптимальной клинической реакции. Затем, усреднив любые дозировки свыше 4 мг, мы получаем наилучшую возможность оценки истинной эффективности рисперидона (так называемое использование худшего варианта). Мы проработали оба варианта, основывая мета-анализ на опубликованных результатах контролируемых исследований рисперидона в сравнении с традиционными нейролептиками, где применялись двойной слепой метод и случайная выборка. Целью являлось обнаружение возможных расхождений в имеющихся данных об эффективности препарата. Дополнительно в целях получения статистических доказательств существования терапевтического окна для рисперидона мы провели мета-анализ, сравнивая дозировки препарата 10 мг и выше с дозировками 4-8 мг.

Первоначально был произведен поиск в международных периодических изданиях по психиатрии, дополнительно использовались стандартные базы данных, такие как Medline, включая ссылки на публикации тезисов, а также проводился непосредственный опрос ученых о существовании работ в малоизвестных журналах. Были отобраны сообщения о контролируемых исследованиях с достаточным объемом данных, в которых проводилось сравнение рисперидона с плацебо и/или с типичными нейролептиками.

Существует два основных типа мета-анализа: один основан на подсчете числа больных, проявляющих и не проявляющих клиническую реакцию на лечение, другой — на оценке среднего значения улучшения в группе больных, получающих лекарство, и в контрольной группе. Первый тип можно представить как таблицу, состоящую из четырех показателей, т.е. количество респондеров и нонреспондеров в экспериментальной терапевтической группе и в группе плацебо (или стандартного терапевтического средства). Во втором варианте применяется методика Hedges и Oklin, в которой среднее значение улучшения (с рассчитанным стандартным отклонением) среди больных, получающих экспериментальное лекарство, сравнивается с аналогичным показателем у больных, принимающих типичный нейролептик. Мы провели оба типа подсчетов.

Во всех отобранных работах, по существу, используется одинаковое определение понятия респондер (20% улучшения по стандартной шкале измерения, обычно Шкале оценки продуктивного и негативного синдрома (Positive and Negative Syndrome Scale — PANSS)). Такой критерий респондера является стандартным и признан оптимальным задолго до проводимого нами исследования.

Прежде чем оценивать влияние на продуктивную, негативную и общую симптоматику по отдельности, важно оценить вероятное преимуще-

ство нового препарата перед типичным нейролептиком по общему показателю PANSS или BPRS. Возможна ситуация, когда общий эффект не выйдет за пределы статистически значимым потому, что высокие показатели по одной подшкале уравниваются меньшими показателями по другой. **Проведенный нами мета-анализ четко демонстрирует, что по показателям негативной и общей симптоматики рисперидон обладает статистически значимым преимуществом [42] (табл. 5.13).**

Применение у резидентных к терапии больных

Несколько работ посвящено сравнению эффективности и безопасности рисперидона и клозапина при лечении резистентных к терапии больных шизофренией [43-48]. Результаты исследований показывают, что оба препарата равноценны по эффективности. Например, Vardolf и Baumann (1995) провели 8-недельное рандомизированное двойное слепое исследование по сравнению рисперидона и клозапина у 86 хронических больных шизофренией без сопутствующей соматической патологии. Каждый из этих больных по шкале PANSS имел общий показатель от 60 до 120 ед. [48]. После недельного вымывания на первом этапе двойного слепого исследования рисперидон повышали до 6 мг/сут, а клозапин — до 300 мг/сут. В конце лечения среднее значение суточной дози-

Таблица 5.13.

Сравнительные исследования рисперидона и плацебо при лечении шизофрении: активная терапия

Число исследований	Число больных	Число больных, %, реагировавших		Различие, %	χ^2	Значение p
		на рисперидон	на плацебо			
3	365	51	17	34	31	10^{-8}

Сравнительные исследования рисперидона и галоперидола при лечении шизофрении: активная терапия

Число исследований	Число больных	Число больных, %, реагировавших		Различие, %	χ^2	Значение p
		на рисперидон	на галоперидол			
4	406	50	32	18	8,3	0,004*

*При мета-анализе показатели p в пределах 0,01-0,001 не считаются существенными, так как эта техника обеспечивает обычно гораздо более высокие показатели статистической значимости, и потому показатель 0,004 может представлять интерес, но не настолько убедителен, как достоверность плацебо контроля (10^{-8}).

ровки для рисперидона составило 6,4 мг (в диапазоне от 3 до 10 мг), для клозапина — 291,2 мг (в диапазоне 150-400 мг). Оценка состояния больных проводилась на 7-й, 14-й, 21-й, 28-й, 48-й и 56-й день по PANSS и Шкале оценки общего клинического состояния (Clinical Global Impression — CGI). Клиническим улучшением считалось снижение показателя по шкале PANSS (общая подшкала) на 20% и более. Оценивалась также ЭПС по Шкале оценки экстрапирамидных симптомов (Extrapyramidal Symptom Rating Scale — EPRS) и другие побочные эффекты по соответствующим шкалам (UKU side effect rating scale). Оба препарата — рисперидон и клозапин — в этом исследовании были эффективны и безопасны. Хотя общее число случаев побочного действия лекарств было одинаковым в обеих группах, больные, принимавшие клозапин, значительно чаще жаловались на астению, слабость или повышенную утомляемость, а также на повышение веса.

Аффективные расстройства

Имеются сообщения о положительном действии рисперидона при депрессивном расстройстве с психотической симптоматикой, при шизоаффективном расстройстве и при маниакальном состоянии в рамках биполярного расстройства [49-52].

У некоторых больных биполярным расстройством или шизоаффективным расстройством активизация поведения предшествует развитию гипоманиакального или маниакального состояний [53]. По этому поводу Dwight и соавторы представили сообщение о восьми больных шизоаффективным расстройством по критериям DSM-III-R (у шести больных биполярный тип, у двух депрессивный). Из шести больных с биполярным типом четыре получали только рисперидон, у одного рисперидон сочетался с приемом лития (1200 мг/сут) и у одного — с вальпроатом (3000 мг/сут). Двое больных с депрессивным подтипом шизоаффективного расстройства получали рисперидон в виде монотерапии. Маниакальная симптоматика у шести больных в группе с биполярным подтипом после семи дней приема рисперидона усилилась, а у больных с выраженными депрессив-

ными симптомами проявилась положительная динамика, согласно результатам оценки по шкале Гамильтона (Hamilton Depression Rating Scale — HDRS). Авторы предложили два возможных варианта объяснения этого факта: рисперидон, возможно, не имел терапевтического влияния на маниакальную симптоматику в этой незначительной по численности группе больных, и происходило самостоятельное клиническое ухудшение; рисперидон, возможно, вызывал усиление признаков мании. Существует несколько свидетельств в поддержку последнего варианта. Во-первых, рисперидон является потенциальным антагонистом 5-HT₂ рецепторов, что, вероятно, наделяет его антидепрессивными свойствами [54, 55]. Во-вторых, у трех больных с признаками депрессии после начала лечения рисперидоном произошел явный переход в маниакальную фазу, что проявилось снижением показателя HDRS и высокими показателями по Шкале мании в молодом возрасте (Young Mania Rating Scale — YMRS). В-третьих, у двух больных, добавление вальпроата вызвало уменьшение признаков мании. И наконец, у всех больных с депрессивной симптоматикой клиническое состояние значительно улучшилось.

В других сообщениях, напротив, указывается, что рисперидон имеет прямо противоположный, т. е. антиманиакальный, эффект у больных с биполярным и шизоаффективным расстройствами и показывает хорошие и отличные результаты как стабилизатор настроения и антипсихотический препарат, не вызывая признаков мании или гипомании. Например, Tohen и коллеги получили положительные результаты у 20 больных с биполярным расстройством I типа при лечении рисперидоном в течение шести недель при средней дозировке $5,1 \pm 1,6$ мг/сут, без усиления маниакальной симптоматики [56]. Madhusoodanan и соавторы также сообщили о четырех больных пожилого возраста (двух с шизоаффективным расстройством биполярного типа и двух с биполярным расстройством), которые получали рисперидон на протяжении трех недель в средней дозировке $1,9 \pm 0,9$ мг/сут без какой-либо индукции мании или гипомании [57]. **Мы полагаем (осознавая ограниченность данных), что рисперидон остав-**

ся весьма привлекательным препаратом в плане стабилизации настроения, а риск инверсии фазы может быть существенно снижен при использовании низких дозировок и при условии их постепенного наращивания.

Другие расстройства

Попытки применения рисперидона, показавшие неоднозначные результаты, предпринимались при следующих состояниях:

- *Тиках.*
- *Олигофрениях* и тяжелых расстройствах *развития.*
- *Психических расстройствах вследствие соматических заболеваний* (например, синдром приобретенного иммунодефицита, бредовые расстройства при органических заболеваниях).
- *Состояния возбуждения и агрессивности*, в том числе при деменции.
- *Нервная анорексия.*
- *Личностные расстройства* (например, пограничные и шизотипальные).
- *Обсессивно-компульсивные расстройства.*
- *Посттравматические стрессовые расстройства.*
- *Другие психотические расстройства*, такие как кратковременное психотическое расстройство, индуцированное психотическое расстройство, бредовое расстройство, психотическое расстройство, вызванное злоупотреблением наркотических препаратов, и психотическое расстройство без дополнительных указаний.

Смена назначений

с клозапина на рисперидон

Больные часто самостоятельно высказывают просьбу перевести их с клозапина на рисперидон по причине:

- Субъективно неприятных побочных действий клозапина.
- Ежедневных процедур забора крови для гематологического контроля.
- Надежды на то, что рисперидон будет более безопасен и, как минимум, столь же эффективен.

У многих из этих больных при лечении клозапином наблюдаются положительные результаты, которые могут быть утрачены при резком переключении на рисперидон. Следовательно, врач, до того как переводить больного с положительными результатами лечения клозапином и устойчивостью к нейролептикам в анамнезе, должен взвесить риск отмены клозапина и вероятность более безопасной эффективной терапии рисперидоном.

В инструкции к рисперидону содержится следующее утверждение: *"Хотя немедленная отмена предыдущего антипсихотического препарата может быть вполне приемлема для некоторых больных, для других наиболее подходящим способом является постепенная отмена"*. Такая отмена лучше всего производится путем перекрестного и накладывающегося назначения клозапина и рисперидона, когда по мере уменьшения дозировки первого происходит наращивание второго, начиная с 0,5 мг/сут. Обратная процедура также вполне допустима, и в обоих случаях такое переключение достаточно безопасно, эффективно и не ведет к значительному риску острого ухудшения клинической симптоматики или усиления побочных эффектов [60].

Смена назначений

с рисперидона на клозапин

Как уже отмечалось, такое переключение должно быть перекрестным и с наложением назначений рисперидона и клозапина. Мы предлагаем начальную дозировку клозапина 25 мг/сут или 50 мг/сут с постепенным ее наращиванием и последующим постепенным снижением рисперидона до его полной отмены.

Клинические данные свидетельствуют, что сочетанное назначение клозапина и рисперидона может давать положительные результаты и не ведет к серьезным осложнениям [61,62]. Подобная тактика уже была успешно применена при купировании остаточных продуктивных симптомов при терапии клозапином, а также при купировании обострений, произошедших после отмены типичного нейролептика в курсе сочетанной терапии с клозапином. Фактически до 60% больных, принимающих клозапин, имеют еще и дополнительные назначения,

в том числе 30-35% больных дополнительно принимают типичные нейролептики [62].

Сочетанное назначение клозапина и рисперидона

В сообщениях о сочетанной терапии клозапином и рисперидоном можно найти указания на их фармакокинетическое взаимодействие [61, 63-66]. Больному с частичной клинической реакцией после пяти месяцев лечения клозапином (по 600 мг/сут) дополнительно назначался рисперидон (начальная дозировка 0,5 мг 2 раза в сутки, а со второй недели 1 мг 2 раза в сутки). Первоначально уровень концентрации клозапина в крови составлял 344 нг/мл, спустя 2 недели после добавления рисперидона он увеличился до 598 нг/мл, что сопровождалось клиническим улучшением без появления осложнений. В другом сообщении приводится случай увеличения уровня стабильной концентрации клозапина в крови после добавления рисперидона (2 мг/сут) у больной, которая принимала клозапин в течение двух лет в дозировке 675 мг/сут. В этом случае до добавления рисперидона уровни клозапина и его активного метаболита норклозапина составляли 829 нг/мл и 1384 нг/мл соответственно. Спустя два дня после добавления рисперидона эти уровни возросли до 980 нг/мл и 1800 нг/мл. Дозировка клозапина была снижена до 500 мг/сут и после пяти дней комбинированной терапии с рисперидоном (4 мг/сут) уровни клозапина и норклозапина составили 110 нг/мл и 760 нг/мл соответственно. Кроме некоторых умеренных явлений окулогирического криза в этот период у больной не отмечалось особых клинических изменений или признаков токсического действия клозапина. **При сочетанной терапии клозапином и рисперидоном в связи с возможным повышением концентрации клозапина и норклозапина должен проводиться контроль их содержания в крови.**

Увеличение уровня концентрации клозапина при добавлении рисперидона происходит не у всех больных. В открытом клиническом исследовании 12 больных, принимавших клозапин (среднесуточная дозировка $479 \pm 121,5$ мг, в диапазоне от 250 до 700 мг/сут), дополнительно полу-

чали рисперидон (среднесуточная дозировка $3,8 \pm 1,4$ мг, в диапазоне от 2 до 6 мг) [66]. У семи больных уровень концентрации клозапина до и после четырех недель добавления рисперидона увеличился статистически незначимо — на 2,2% (с $374,6 \pm 143,9$ нг/мл до $382,9 \pm 218,3$ нг/мл). Комбинация рисперидона с клозапином хорошо переносилась больными и приводила к существенному снижению симптоматики согласно BPRS (как по общей шкале, так и по отдельным подшкалам — психотических, негативных симптомов и депрессии). Никто из больных не жаловался на головокружения или изменения АД и пульса.

В другом случае лечения клозапином рисперидон был дополнительно назначен после того, как у больного появились признаки обострения на фоне отмены флуфеназина и отсутствия реакции на клозапин. Дополнительное назначение рисперидона привело к быстрому формированию ремиссии [67]. Сочетание рисперидона и электросудорожной терапии существенно улучшило клиническое состояние больной с рефрактерной депрессией, но при этом вызвало возобновление наблюдавшихся у нее признаков поздней дискинезии [61]. Добавление клозапина к сочетанной терапии рисперидоном и ЭСТ с дальнейшей постепенной отменой рисперидона привело к ослаблению признаков поздней дискинезии и формированию положительной реакции на комбинацию ЭСТ/клозапин.

Оланзапин

Исследования рецепторного связывания

Оланзапин (Зипрекса) является производным тиенобензодиазепина, у которого характеристики связывания с рецепторами аналогичны клозапину (см. табл. 5.2) [68]. Действие оланзапина при поведенческих тестах на животных (например, условная реакция избегания; карбканье, вызванное апоморфином; подергивание головой, связанное с 5-HTP; реакция на наказание; исследования с лишением некоторых химических веществ), нейроэндокринные лабораторные пробы, электрофизиологические исследования свидетельствуют, что его фармаколо-

гический профиль подобен профилю клозапина и поэтому его антипсихотическое действие у людей должно быть также аналогичным [69-71]. Так же как и при назначении клозапина, длительное применение оланзапина ведет к избирательному уменьшению количества спонтанно активных дофаминовых нейронов А-10, но не действует на нейроны А-9 [71].

В отличие от рисперидона, который имеет высокое сродство к недавно клонированным 5-HT₇ рецепторам, оланзапин имеет большую аффинность к 5-HT₆ рецепторам [34].

В 1996 году Pilowsky и соотр. обнаружили у больных, леченных оланзапином, более низкий уровень связывания D₂ рецепторов в стриатуме, чем у больных, леченных типичными нейро-лептиками [72]. Современные данные позитрон-эмиссионной томографии, которые согласуются с результатами клинических испытаний, показывают, что оланзапин и клозапин одинаково связывают 5-HT₂ и D₂ рецепторы и что оланзапин не обладает свойством вызывать острую экстрапирамидную симптоматику [73].

Терапевтическая эффективность

По данным Североамериканского мультицентрового контролируемого исследования оланзапина с применением ряда фиксированных дозировок, степень редукции симптоматики у больных шизофренией сопоставима с аналогичным действием галоперидола (15±5мг/сут) [74]. В исследованиях по определению оптимальной дозировки было показано, что лучшие результаты в сравнении с плацебо были достигнуты при средней дозировке оланзапина 12,5 мг/сут [75]. Хотя такая дозировка и не гарантирует максимальной терапевтической эффективности, у всех больных (кроме одного) при этой дозировке клиническое улучшение со-

ставляло более 20% по BPRS. При этой дозировке оланзапина реже всего отмечается острая экстрапирамидная симптоматика и происходит уменьшение негативной симптоматики в большей степени, чем при применении галоперидола [76].

Эффективность и безопасность оланзапина изучалась в международном мультицентровом исследовании с использованием двойного слепого метода при сравнении однократных суточных дозировок оланзапина (5-20 мг/сут) и галоперидола (5-20 мг/сут) [77]. В этом исследовании участвовало 1996 больных с диагностированными по критериям DSM-III-R шизофренией (83,1%), шизофреноформным расстройством (1,9%) и шизоаффективным расстройством (15%). Предварительный анализ общей эффективности (разница между начальным клиническим состоянием и состоянием в момент последнего клинического осмотра больного, оцениваемая по BPRS) показал, что эффективность оланзапина статистически значимо выше, чем галоперидола (-10,98; -7,93 соответственно при $p < 0,015$).

Проведенный нами мета-анализ (с использованием наилучшего и наихудшего вариантов) исследований оланзапина продемонстрировал, что оланзапин незначительно превосходит галоперидол, но, несомненно, эффективнее влияет на негативную симптоматику (табл. 5.14). Это также согласуется с результатами последовательного анализа, который показывает, что оланзапин воздействовал на основные негативные симптомы шизофрении [78]. При интерпретации этих результатов необходимо иметь в виду, что ни одно из самостоятельных исследований и ни один мета-анализ не предоставляют абсолютных показателей степени улучшения клинического состояния. Они оперируют данными об относительном улучшении состо-

Таблица 5.14.

Сравнительное изучение оланзапина и традиционных нейролептиков: острое психотическое состояние

Исследование (общий показатель по наилучшей дозировке)	Величина эффекта	Z статистика	Значение p
Продуктивная симптоматика	0,19	4,39	0,00001
Негативная симптоматика	0,12	2,74	0,01
Общее клиническое состояние	0,19	4,31	0,00002

яния при применении нового препарата в сравнении с результатами использования плацебо или типичного препарата. Поэтому оперирование величиной клинического эффекта как абсолютной единицей не будет статистически валидным действием.

В дополнение к международному клиническому испытанию проводилось специальное исследование оланзапина при лечении 300 больных шизоаффективным расстройством (177 биполярный подтип, 123 с депрессивный) [79]. Оценка улучшения состояния больных с биполярным подтипом в конце периода поддерживающего лечения продемонстрировала значительное преимущество по отношению к контрольной группе (в соответствии с BPRS, шкалой общего состояния; PANSS, шкалой общего состояния; PANSS, Шкалой негативной симптоматики; CGI; шкалой депрессивной симптоматики Montgomery-Asberg — Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS). Степень улучшения в группе больных с депрессивным подтипом, согласно показателям по шкалам общего состояния BPRS и PANSS и шкале негативной симптоматики PANSS, была даже выше, чем в группе с биполярным подтипом. Это указывает, что оланзапин обладает статистически значимым преимуществом по сравнению с галоперидолом в лечении больных с шизоаффективным расстройством [74].

Сертиндол

Исследования рецепторного связывания

Сертиндол (Серлект) имеет высокое сродство к значительно меньшему количеству рецепторов, чем рисперидон или клозапин. Клозапин и рисперидон имеют сродство к гистаминовым рецепторам, а сертиндол - не имеет. В отличие от клозапина он не имеет высокой аффинности к мускариновым рецепторам. В связи с этим сертиндол скорее всего не должен обладать седативным и антихолинергическим действием подобно клозапину. Ни сертиндол, ни клозапин не вызывают повышения уровня пролактина, а рисперидон и традиционные нейролептики вызывают.

Терапевтическая эффективность

В пилотажном исследовании с использованием плацебо контроля и меняющимися дозировками сертиндол (до 20 мг/сут) был назначен 38 больным шизофренией и шизоаффективным расстройством. Терапевтический эффект по показателям BPRS и CGI был значительно выше в группе больных, получавших сертиндол, по сравнению с группой, получавшей плацебо. При этом частота случаев возникновения экстрапирамидной симптоматики была очень низкой [80].

Во втором рандомизированном исследовании с плацебо контролем и применением трех фиксированных доз сертиндола (8, 12 и 20 мг/сут) изучалась эффективность и безопасность препарата. В исследование были включены 205 стационарных больных, у которых в анамнезе отмечалась резистентность к лекарственной терапии, из которых 105 больных (51%) оставались в изучаемой группе до конца исследования. Результаты, согласно показателям BPRS, PANSS и CGI, подтвердили предположение о том, что дозировка сертиндола в 20 мг/сут приводит к устойчивому улучшению клинического состояния у больных, резистентных к терапии типичными нейролептиками. Экстрапирамидные проявления в основной и контрольной группах были сопоставимы [81].

В другом исследовании эффективность сертиндола (в дозировках 12, 20 и 24 мг/сут) и галоперидола (4, 8 и 16 мг/сут) была выше, чем плацебо [82,83]. Все указанные дозировки сертиндола и галоперидола были сопоставимо эффективны в снижении показателей общей шкалы PANSS, подшкалы продуктивной симптоматики PANSS и общей шкалы BPRS. Эффективность сертиндола в дозировке 20 мг/сут по показателям подшкалы негативной симптоматики PANSS и Модифицированной шкалы для оценки негативной симптоматики (Modified Scale for the Assessment of Negative Symptoms — SANS) была значимо выше, чем плацебо и галоперидола.

В исследовании с быстрым наращиванием доз первоначальное назначение сертиндола составляло 4 мг/сут с добавлением в одной группе по 4 мг ежедневно, а в другой — через день до 24 мг/сут. У одного больного

Таблица 5.15.
Сравнительное исследование сертиндола и плацебо:
лечение острых психотических состояний

Исследование	Величина эффекта	Z статистика	Значение p
Общие клинические показатели	0,47	5,8	0,00000001

Сравнительное исследование сертиндола и типичных нейролептиков: лечение острых психотических состояний

Исследование	Величина эффекта	Z статистика	Значение p
Негативная симптоматика	0,08	0,9	NS
Общие клинические показатели	-0,12	-1,4	NS

1-й группы и у 3 больных 2-й группы отмечались ортостатические расстройства (более пяти эпизодов). У двух больных (по одному из каждой группы) также отмечалось на ЭКГ удлинение отрезка QT без каких-либо клинических проявлений. Никаких существенных изменений в основных лабораторных показателях в обеих группах не было отмечено. Исследователи пришли к заключению, что повышение дозировки сертиндола на 4 мг через день хорошо переносится больными. Это позволяет на практике в течение недели достичь минимально терапевтически эффективной дозировки 12 мг/сут. Ежедневное повышение дозировки часто вызывает асимптоматическую тахикардию [84]. Сертиндол может назначаться один раз в день (а возможно и реже) в связи с достаточно продолжительным периодом полувыведения (в среднем 72 ч).

Проведенный нами мета-анализ показывает, что сертиндол по общей эффективности не уступает типичным нейролептикам, но при этом имеется явная тенденция (хотя статистическая значимость недостаточна) к большей эффективности в отношении негативной симптоматики, что может быть существенным преимуществом этого препарата (табл. 5.15). Наши выводы можно считать предварительными, так как результаты многих важных испытаний препарата еще не опубликованы.

Квитиапин

Квитиапин (Сероквел), разработанный путем изменения химической структуры клозапина,

также является производным дибензотиазепина. Квитиапин обладает сродством к многочисленным рецепторам головного мозга, при проведении доклинических испытаний не обнаружил свойства вызывать экстрапирамидную симптоматику, предположительно оказывает антипсихотическое действие и не вызывает повышения уровня пролактина в плазме крови.

Исследование рецепторного связывания

В исследованиях *in vitro* показано, что квитиапин имеет сродство от слабого до умеренного к D₁, D₂, 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} рецепторам, а к α_1 и α_2 -адренергическим рецепторам — от умеренного до выраженного. Как и другие новые препараты, квитиапин обладает относительно большим сродством к 5-HT_{2A} рецепторам, чем к D₂ рецепторам; препарат лишь очень слабо потенцирует каталепсию у крыс и практически не вызывает экстрапирамидной симптоматики у людей [85, 86]. Квитиапин не обладает достоверной аффинностью к мускариновым холинергическим и бензодиазепиновым рецепторным комплексам, при однократном назначении избирательно активирует A-10 дофаминовые нейроны, а при длительном применении вызывает их деполяризационную инактивацию этих же нейронов [87, 88]. Согласно данным позитрон-эмиссионной томографии, характер связывания рецепторов квитиапином предполагает возможность назначения препарата один раз в день [89]. Данные испытаний II и III фаз, а также электрофизиологических и доклинических пове-